Über die Beeinflussung der Magensekretion durch parenterale Zufuhr von Calcium, Magnesium und Kalium

von

RUDOLF OTTENJANN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0076

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling)

Über die Beeinflussung der Magensekretion durch parenterale Zufuhr von Calcium, Magnesium und Kalium

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift

vorgelegt von

RUDOLF OTTENJANN

D E M

A N D E N K E N

M E I N E S

V A T E R S

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 1

B. Methodik und Ergebnisse 6

1. Induzierte akute Hypercalcämie und Magensekretion 6

a) Basale Sekretion und Calcium-Infusion 8

b) Histamin-stimulierte Sekretion und Calcium-Infusion 8

c) Gastrin-stimulierte Sekretion und Calcium-Infusion 9

2. Induzierte akute Hypermagnesiämie und Magensekretion 24

a) Basale Sekretion und Magnesium-Infusion 24

b) Histamin-stimulierte Sekretion und Magnesium-Infusion 25

3. Parenterale Kaliumzufuhr und Magensekretion 30

a) Basale Sekretion und Kalium-Infusion 30

b) Histamin-stimulierte Sekretion und Kalium-Infusion 31

C. Diskussion und klinische Bedeutung der Ergebnisse 38

D. Zusammenfassung 54

E. Literatur 56

A. EINLEITUNG

Die Regelung der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut - die physiologische Adaptation der gastralen Sekretion - erfolgt im wesentlichen über den Vagus und durch sogenannte Gewebshormone aus der Schleimhaut des Magens und des Dünndarms. Die Beeinflussbarkeit der gastralen Sekretion durch eine Reihe von Hormonen endokriner Drüsen steht ausser Zweifel (105, 110, 128, 176, 188), doch wissen wir wenig über die Bedeutung, die ihnen im Rahmen der physiologischen Regelung zukommt. Neuere tierexperimentelle Ergebnisse und klinische Befunde haben gezeigt, daß nicht nur die Funktion, sondern auch das Funktionsepithel selbst, das ja einem dauernden Umbau unterworfen ist, durch nervale und hormonale oder humorale Faktoren reguliert wird (166, 171). Vieles spricht dafür, daß die Zahl der säurebildenden Belegzellen der Magenschleimhaut bei Reizüberflutung - wie z.B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom - zunimmt und bei ungenügender Stimulation - z.B. nach Vagotomie oder Antrektomie - abnimmt.

Die Magensekretion ist wahrscheinlich auch von der Durchblutung der Magenschleimhaut abhängig. Über Art und Grad der Abhängigkeit gehen die Meinungen ausein-

ander (43, 104, 105, 150). Für die nutritive Seite der Magenschleimhaut ist aber sicherlich nicht nur die Intensität der Durchblutung belangvoll, auch die Zusammensetzung des Blutes und insbesondere die absolute und relative Konzentration der Elektrolyte beeinflussen das extrazelluläre, interstitielle Milieu und damit die Zellfunktion, wie es auch für andere Organe gilt (131).

Zusammenhänge zwischen der Konzentration der Serumelektrolyte und der Magensekretion wurden zwar schon vor mehr als einem halben Jahrhundert von Keeton (114) wie auch Rogers und Mitarb. (180) - und zwar für das Calcium - aufgezeigt, insgesamt haben sie aber wenig Beachtung gefunden. Die vereinzelt publizierten Beobachtungen und experimentellen Ergebnisse, die eine Abhängigkeit der Magensekretion von dem Serumcalciumspiegel postulierten oder wahrscheinlich machten, gerieten in Vergessenheit (173, 186, 197).

H.M.Rogers (1946) hat als erster auf das gemeinsame Vorkommen von primärem Hyperparathyreoidismus und peptischen Geschwüren hingewiesen. Angeregt durch diese Beobachtungen wurden vielerorts klinische Untersuchungen über das Zusammentreffen von primärer Überfunktion der Nebenschilddrüsen und Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür durchgeführt. Diese ergaben eine Häufigkeit des Ulcus pepticum (ventriculi et duodeni) von 9 bis 24 %, die nicht mehr als nur zufällig angesehen werden kann (1, 34, 35, 68, 80, 86, 116, 121, 163, 164, 178, 187, 192, 214). Den bis dahin bekannten Manifestationsformen des primären Hyperparathyreoidismus, nämlich der ossären und der renalen Form, wurde damit eine dritte abdominelle hinzugefügt. Aus der Krankheit der "stones and bones" wurde nach St. Goar " a disease of stones, bones, and abdominal groans". Untersuchungen, die sich auf die Klärung der pathogeneti-

schen Zusammenhänge richteten, wurden im Tierexperiment und beim Menschen durchgeführt. Getestet wurde die Beeinflußbarkeit der gastralen Elektrolyt-,Enzym- und Schleimsekretion durch Parathormon, dem schon vor mehr als 50 Jahren ein Einfluß auf die Magensekretion zugeschrieben wurde (114). Schädigungen der Magenschleimhaut durch Kalkablagerungen und damit eine Herabsetzung der protektiven Faktoren der Mukosa wurden in Erwägung gezogen. Donegan und Spiro (1960) haben ihr Augenmerk vor allem auf die Zusammenhänge zwischen der gastralen Sekretion und dem beim primären Hyperparathyreoidismus erhöhten Serumcalciumspiegel gerichtet, zumal therapieresistente Ulzera auch bei chronischer Hypercalcämie anderer Genese und Ätiologie, nämlich im Rahmen einer D-Hypervitaminose, eines Plasmozytoms, eines Morbus Hodgkin u.a. (10, 28, 111, 135, 201) angetroffen wurden. Klinische Befunde und experimentelle Ergebnisse ließen folgende Relation zwischen dem Serumcalciumspiegel und der gastralenSekretion annehmen: Hemmung der Sekretion bei Serumcalcium-Werten unter 7 mg% (= 3,5 mval/l), Sekretionssteigerung bei Anstieg des Serumcalciumspiegels über 12 mg% (= 6 mval/l). Wurden diese Zusammenhänge auch durch klinische Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse hier und da bestätigt, so entsprachen vor allem tierexperimentelle Ergebnisse nicht dieser von Donegan und Spiro aufgestellten Regel.

Eines der besonderen Anliegen der physiologischen und pharmakologischen Forschung in den letzten 2 Jahrzehnten war die Untersuchung des Erregungsprozesses einzelner Zellen und der Erregungsausbreitung im Zellverband. Die Ergebnisse führten zur Formulierung der Ionen-Theorie der Erregung (Hodgkin 1951), deren Gültigkeit vielfach bestätigt wurde. Sie zeigten auch, daß Calcium-Ionen nicht nur die Freisetzung von Acetylcholin in prä- und postganglionären Nervenfasern sowie an den neuromuskulären Endplatten fördern,

sondern wiesen auch auf eine zentrale Bedeutung der Calcium-Ionen bei der Verknüpfung zwischen dem Erregungsablauf an der äußeren Zellmembran mit intrazellulären Funktionsstrukturen hin (61, 117, 122). Calcium-Ionen können als Überträgersubstanzen aufgefaßt werden, die durch Membranerregung - z.B. durch Acetylcholin oder elektrische Reizung - in die Zelle einströmen oder auch in der Zelle freigesetzt werden und dann intrazellulär die eigentlichen Zellfunktionen auslösen. Dieser Wirkungsmechanismus der Calcium-Ionen bei der Erregungsübertragung konnte sowohl für inkretorische als auch exkretorische Drüsen wahrscheinlich gemacht werden. Magnesium-Ionen verhalten sich dem Calcium gegenüber in mancher Hinsicht antagonistisch (51, 108). Es liegt nahe anzunehmen, daß diese gegensätzliche Wirkung auf einer Verdrängung von Calcium aus spezifischen, für die Funktion notwendigen Bindungen beruht (122). So hemmt Magnesium die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendplatten und behindert den Einstrom von Calcium-Ionen in die Zellen (55, 67, 87, 206, 207).

Lassen diese physiologischen und pharmakologischen Effekte der Calcium- und Magnesium-Ionen eine Beeinflussung der gastralen Sekretion durch Änderung ihrer extrazellulären Konzentration möglich erscheinen, so gibt es auch mancherlei Hinweise dafür, daß parenterale Kaliumzufuhr mit nachfolgender Änderung der extrazellulären Kalium-Konzentration das sekretorische Epithel des Magens beeinflußt (147). Isolierte tierische Magenschleimhaut oder sekretorische Drüsen stellen ihre Funktion ein, wenn die Nährlösung kaliumfrei ist (39, 41, 42, 73). Erhöhung der Kaliumkonzentration auf der nutritiven Seite der Magenschleimhaut des Frosches geht mit einer Sekretionssteigerung einher (78). Die Symptome der Hyperkaliämie beim Menschen gleichen denen einer Vaguserregung oder der Verabreichung von Acetylcholin, sind allerdings nicht durch Atropin hemmbar (122).

Klinische Beobachtungen lassen vermuten, daß Kaliumverlust mit konsekutiver Hypokaliämie eine gastrale Hyposekretion zur Folge hat (184).

Die aufgeführten experimentellen Ergebnisse und klinischen Befunde lassen in ihrer Gesamtheit eine Beeinflussung der gastralen Sekretion durch parenterale Zufuhr derjenigen Elektrolyte, denen im wesentlichen eine pharmakologische Bedeutung zukommt - nämlich Calcium, Magnesium und Kalium - möglich erscheinen. Der Effekt der parenteralen Zufuhr dieser Elektrolyte auf die sogenannte basale und durch Histamin oder ein gastrinanaloges Pentapeptid stimulierten Magensekretion sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Methodik und Ergebnisse dieser Untersuchungen werden nachfolgend - und zwar für jedes der drei Elektrolyte (Calcium, Magnesium und Kalium) in gesonderten Kapiteln - aufgeführt und diskutiert.

B. METHODIK UND ERGEBNISSE

1. Induzierte akute Hypercalcämie und Magensekretion

Da nach den Beobachtungen von Donegan und Spiro (45) die Wirkung des Calciums auf die Magensekretion nicht so sehr von der absoluten, parenteral zugeführten Menge als vielmehr von der Höhe des erzielten Serumcalciumspiegels abhängig zu sein scheint, wurden in relativ kurzer Zeit solche Mengen an Calcium intravenös zugeführt, die gemäss eigener früherer Erfahrungen den Calciumspiegel im Serum auf über 6 mval/l heben, aber nicht auf Werte über 8 mval/l ansteigen lassen (165, 166). Neben der Beeinflußbarkeit der basalen Magensekretion durch akute Hypercalcämie wurde auch das Verhalten der durch Histamin und ein gastrinanaloges Pentapeptid stimulierten gastralen Sekretion unter diesen Bedingungen geprüft. Tierexperimentelle Untersuchungen anderer Autoren haben nämlich eine Hemmung der durch Gastrin angeregten Magensekretion bei induzierter Hypercalcämie ergeben, während die durch Histamin maximal stimulierte Sekretion während akuter Hypercalcämie keine Änderung erkennen ließ (136, 137, 138). Beim Menschen soll dagegen die mit Histamin stimulierte Säuresekretion durch parenterale Calciumzufuhr gehemmt werden (71).

M e t h o d i k

In allen Versuchsreihen wurde eine quantitative Magensekretionsanalyse angestrebt. Das gewählte Verfahren sei daher an dieser Stelle auch für alle anderen nachfolgenden Versuchsreihen angegeben. Die Magensonde wurde - in Abhängigkeit von der Körpergröße der Probanden - 55 bis maximal 65 cm tief (aboral der oberen Zahnreihe oder des Oberkieferrandes) eingeführt und eine Position der Sondenspitze am unteren Magenpol

oder im Antrum angestrebt (äußerer Sondendurchmesser 6 mm, 2 ovale Öffnungen an der Sondenspitze). Die Probanden lagen während der Untersuchung auf der linken Seite und wurden angehalten, den sich bildenden Speichel auszuspucken. Das Einführen von saugfähigem Material in die Backentaschen erwies sich als nicht zweckmässig, da der Fremdkörperreiz vielfach eine übermässige Speichelproduktion zur Folge hatte. Die Aspiration des Magensaftes erfolgte mit einer in Zusammenarbeit mit M.Riesch (Fa. Oehler und Braun, Stuttgart) entwickelten Maschine, die es ermöglicht, in beliebig einstellbaren Intervallen einen variablen Sog auszuüben. Das Gerät fängt das abgesaugte Material in einem Sekretglas auf, das wiederum in einstellbaren Intervallen in bereit gestellte Meßzylinder entleert wird. In Abständen von etwa 5 Minuten wurde die Sonde von Hand auf Durchgängigkeit geprüft, eine Verlegung des Sondenlumens durch Schleimmassen sollte so verhindert werden.

Das aspirierte Sekret wurde jeweils in 15- oder 30-Minuten-Portionen gesammelt und zunächst zentrifugiert. Die Bestimmung der Säurekonzentration (titrierbare Azidität) erfolgte durch Titration mit 0,1 n NaOH bis zum Neutralpunkt,also bis pH 7,mit Hilfe eines pH-Meters. Auf die früher übliche Bestimmung der "freien Säure" und der "gebundenen Azidität" wurde verzichtet, da sie als überholt gilt (6, 151). Es sei aber betont, daß mehrere Autoren die Titration des Magensekretes bis pH 3,5 für zuverlässiger hielten (31, 103, 138). Die Konzentration von Natrium und Kalium (Verdünnung des Sekretes auf 1:50) und von Calcium (Verdünnung des Sekretes auf 1:10) wurde mit dem Flammenphotometer bestimmt. Zur Elektrotitration der Chloride mit 0,02 n $AgNO_3$ wurde das Sekret im Verhältnis 1:10 verdünnt. Grundsätzlich erfolgten die Elektrolytanalysen in jeder Sekretportion zweimal, aus diesen beiden Analysen wurde der Mittelwert berechnet. In den Tabellen sind die ermittelten Werte für die Konzentration der verschiedenen Elektrolyte in mval/l angegeben, die entsprechenden Elektrolytmengen in mval. Nur für Calcium und Magnesium erschien die Mengenangabe in µval zweckmässig. Fanden sich deutliche Galle- und Blutbeimengungen, oder ergab die Summe der Kationen-Konzentration (Natrium, Kalium und Wasserstoff) eine wesentliche Differenz gegenüber der Chlorid-Konzentration in den einzelnen Sekretproben, so wurde der entsprechende Test verworfen.

a) Basale Sekretion und Calcium-Infusion

Bei insgesamt 20 nüchternen Probanden wurde der Magen zunächst leergesaugt und anschliessend über 60 Minuten das basale Sekret aspiriert. Die Analysenwerte der ersten halben Stunde der basalen Sekretion wurde nicht berücksichtigt. Die intravenöse Calcium-Infusion erstreckte sich über durchschnittlich 30 Minuten. Es wurden 630 bis 720 mg Calcium als Glukonolactobionat (Calcium-Sandoz(R), 10%ig) - aufgefüllt auf 200 ml mit 5%iger Fruktoselösung - verabreicht. Während der Infusion und über weitere 60 Minuten im Anschluß daran wurde das Sekret aus dem Magen kontinuierlich abgesaugt. Vor Beginn der Calcium-Infusion, direkt und 30 Minuten im Anschluß daran wurde Venenblut zur Serumcalciumanalyse entnommen.

Die Kontrolluntersuchungsreihe umfaßt 11 Probanden, denen anstelle der Calcium-Infusion 200 ml einer 5%igen Fruktoselösung - ebenfalls über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten - infundiert wurden. Die übrigen Untersuchungsbedingungen waren identisch.

b) Histamin-stimulierte Sekretion und Calcium-Infusion

Wie Teorell (196), Öbrink (162) und eine Reihe weiterer Autoren (109, 127, 215) gezeigt haben, erreicht die Sekretionsrate im Histamin-Infusionstest - also bei intravenöser Zufuhr einer gleichbleibenden Dosis von Histamin - nach etwa 45 bis 60 Minuten ein in der Höhe von der Dosis abhängiges Maximum und verbleibt dann über 2 bis 3 Stunden im "steady state". Werden Flüssigkeit und Elektrolyte sukzessive ergänzt, lässt sich eine gleichbleibende Sekretionsrate auch über längere Zeit aufrecht erhalten.

Das Maximum der Säuresekretion auf Histaminreiz wird durch intravenöse Infusion von 0,04 mg Histamindiphosphat/kg Körpergewicht und Stunde (= 0,024 mg Histamindihydrochlorid oder 0,016 mg Histaminbase) erreicht (114). In dieser Untersuchungsreihe verabreichten wir mittels intravenöser Dauerinfusion die Hälfte dieser Maximaldosis, nämlich 0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg Körpergewicht und Stunde (Imido Roche(R)). Bei 14 nüchternen Probanden wurde der Magensaft, nach Entleeren des Nüchterninhaltes, über insgesamt 150 Minuten abgesaugt. Die Histamininfusion, die 30 Minuten nach Beginn der Magensaftaspiration angelegt wurde, erstreckte sich über 2 Stunden. Die Infusion erfolgte mit einer elektrischen Injektionspumpe (Perfusor, Fa. Braun/Melsungen). Während der letzten Stunde des Versuches wurden zusätzlich 630 mg Calcium (70 ml einer 10%igen Lösung von Calcium gluconolactobionat) infundiert. In allen Sekretportionen wurden folgende Elektrolyte (Methodik siehe oben) bestimmt: H, Cl, Na, K und Ca.

Die Kontrolluntersuchungsreihe umfaßt 15 Probanden. Es wurde nur Histamin (kein Calcium) infundiert. Die übrigen Bedingungen waren identisch.

c) <u>Gastrin-stimulierte Sekretion und Calcium-Infusion</u>

Als gastrinanaloge Substanz stand ein synthetisches Pentapeptid zur Verfügung (N-t-Butyloxycarbonyl-β-alanyl-l-tryptophyl-l-methionyl-l-aspartyl-l-phenylalaninamid, Kurzbezeichnung BOC-β-Ala-Try-Met-Asp-Phe-NH_2, Imperial Chemical Industries, 50.123), das in seiner Wirkungsqualität mit dem von Gregory und Tracy (1964) isolierten Gastrin identisch ist ([illegible], 141, 143, 168, 169, 212). Zur Erzielung einer maxi-

maxim. Säuresekretionsrate sind 6 γ/ kg bei subkutaner Injektion und bis zu 6 γ/kg Körpergewicht und Stunde bei intravenöser Dauerinfusion erforderlich. Bei 15 nüchternen Probanden wurde nach Entfernen des Nüchterninhaltes zunächst über 30 Minuten die basale Sekretion und danach ebenso über weitere 120 Minuten die Gastrinstimulierte Sekretion aspiriert. Die Dosis des infundierten Gastrinanalogen Pentapeptids betrug 2 γ/kg Körpergewicht und Stunde (Infusionsdauer insgesamt 2 Stunden). Während der zweiten Stunde der Pentapeptidinfusion wurden zusätzlich 630 mg Calcium (als Glukonolactobionat, 70 ml einer 10%igen Lösung) intravenös mit dem Infusionsgerät verabreicht. Folgende Elektrolyte wurden in den einzelnen Sekretportionen bestimmt: H, Cl, Na, K und Ca.

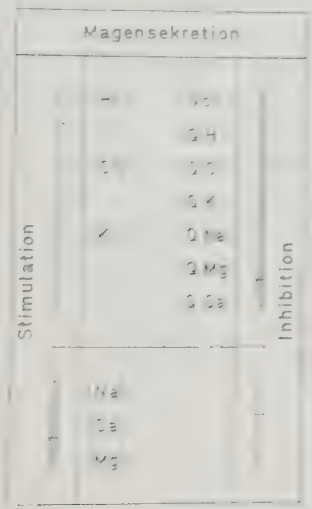
Insgesamt 15 Probanden der Kontrollreihe erhielten nur Pentapeptid-Infusionen. Die Untersuchung entsprach im übrigen der vorhergehenden.

Die bisher aufgeführten Untersuchungen, die sich auf die Beeinflußbarkeit der Magensekretion durch akute Hypercalcämie richten, wurden bei insgesamt 88 Probanden durchgeführt. Bei jedem einzelnen Versuch wurden etwa 10 Sekretportionen auf ihren Gehalt an Elektrolyten analysiert. Die Bestimmung von Na, K, Ca und Cl wurden stets zweimal durchgeführt. Es resultiert mithin eine Zahl von insgesamt mehr als 7000 Einzelanalysen.

E r g e b n i s s e

Basale Sekretion und akute Hypercalcämie

Die Ergebnisse, die sich in Tabelle 1 finden, zeigen eindeutig, daß die durch parenterale Calcium-Infusion induzierte Hypercalcämie die basale Magensekretion stimuliert. Ein statistisch signifikanter Anstieg (mit dem Zeichen-Rangsummentest nach Wilcoxon) fand sich - vorwiegend schon in der ersten halben Stunde nach Beginn der Calcium-Infusion für die Konzentration von H, Cl und K im Magensaft, die Na-Konzentration ließ das gesetzmäßige Verhalten bei Sekretionsanstieg erkennen, nämlich einen Abfall. Statistisch signifikant war auch die Zunahme des Sekretvolumens und der ausgeschiedenen Menge an H, Cl, K, Na und Ca und zwar ebenfalls überwiegend schon während der ersten halben Stunde der Calcium-Infusion. Eine signifikante Änderung der Ca-Konzentration war nicht zu verzeichnen. Nachfolgende Abbildung demonstriert das gesetzmässige Verhalten der Elektrolyte im Magensaft bei Stimulation und Inhibition der gastralen Sekretion (Abb. 1).



Eine graphische Darstellung des Verhaltens der H-, Cl- und Na-Konzentration findet sich in Abb. 2.

Die Mittelwerte der Calcium-Konzentration im Serum vor, während und nach der Infusion bei allen Probanden

Abb. 1: Schema des Verhaltens der Elektrolyte im Magensaft bei Stimulation und Inhibition der Sekretion.

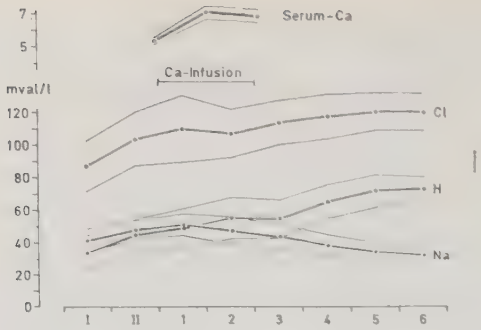


Abb. 2: Konzentration der Elektrolyte Cl, H und Na im Magensaft unter dem Einfluß akuter Hypercalcämie (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 6).

	I	II	1	2	3	4	5	6
H^+ mval/l	33,6 ±10,7	44,5 ± 9,6	48,1 ±12,0	* 55,0 ±12,9	*** 54,3 ±11,6	*** 64,3 ±10,5	*** 71,2 ± 9,8	*** 72,2 ± 7,9
Na^+ mval/l	41,1 ± 7,1	47,8 ± 6,0	50,1 ± 6,8	46,8 ± 8,4	42,1 ± 7,9	*** 37,3 ± 6,6	*** 34,0 ± 5,1	*** 32,0 ± 4,6
K^+ mval/l	13,4 ± 1,2	15,2 ± 1,0	15,9 ± 1,1	*** 17,2 ± 1,1	*** 17,3 ± 1,3	*** 18,0 ± 0,8	*** 18,3 ± 1,0	*** 18,0 ± 1,4
Ca^{++} mval/l	1,70 ± 0,87	1,46 ± 0,44	1,28 ± 0,32	1,32 ± 0,28	1,50 ± 0,20	1,41 ± 0,20	1,23 ± 0,17	1,21 ± 0,21
Cl^- mval/l	86,9 ±15,3	103,7 ±16,4	* 109,9 ±20,6	*** 116,5 ±14,9	113,3 ±13,7	** 117,3 ±13,7	** 119,8 ±11,6	* 119,7 ±11,1

	I	1	2	3
Volumen ml	37,4 ± 9,4	52,3 ±14,5	*** 86,0 ±11,1	*** 89,8 ±18,5
H^+ mval	1,94 ± 0,83	*** 3,49 ± 1,81	*** 5,33 ± 1,66	*** 6,75 ± 1,77
Na^+ mval	1,92 ± 0,60	* 2,69 ± 0,92	*** 3,43 ± 0,80	*** 3,01 ± 0,83
K^+ mval	0,59 ± 0,13	** 0,96 ± 0,27	*** 1,53 ± 0,21	*** 1,67 ± 0,34
Ca^{++} µval	51 ±15	* 70 ±28	*** 127 ±25	*** 112 ±27
Cl^- mval	4,78 ± 2,02	7,04 ± 3,04	*** 9,83 ± 2,64	*** 10,43 ± 2,93

Tab. 1: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen unter dem Einfluß akuter Hypercalcämie (Mittelwerte und Standardabweichung, Konzentration in den 15-Minuten-Portionen und Menge in den 30-Minuten-Portionen; * = $P < 0,05$, ** = $P < 0,02$, *** = $P < 0,01$; Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 6).

sind aus Abb. 2 zu ersehen. Das Serumcalcium stieg von 5,35±0,22 auf 7,01±0,43 mval/l an.

Insgesamt wurden somit die Ergebnisse anderer Autoren, insbesondere die etwa zur gleichen Zeit von Berreras und Donaldson (6) ermittelten, über den Einfluß akuter Hypercalcämie auf die basale Magensekretion bestätigt. Auf die z.T. gegensätzlichen tierexperimentellen Ergebnisse von Mignon und Mitarb. (148) sowie Lick und Mitarb. (137), die auch an ein spezies-spezifisches Verhalten der Magensekretion bei akuter Hypercalcämie denken lassen, soll weiter unten eingegangen werden.

Die intravenöse Infusion von 200 ml 5%iger Fruktoselösung rief - mit Ausnahme einer eben signifikanten ($P < 0,05$) Zunahme von Q H in der dritten halben Stunde nach Infusionsbeginn und einem Abfall der Ca-Konzentration - keine statistisch signifikante Änderung der basalen Elektrolytsekretion hervor (Ergebnisse siehe Tabelle 2). Insgesamt dürften diese Ergebnisse der Kontrollreihe eindeutig sein in ihrer Aussage, insofern damit die nachgewiesene signifikante Sekretionssteigerung bei akuter Hypercalcämie weder als Effekt des zugeführten Lösungsmittels noch als psycho-nervale Reaktion auf die Untersuchungsbedingungen (Infusion!) an sich angesehen werden kann. In diesem Sinne ist auch das Verhalten der Magensekretion bei induzierter Hypermagnesiämie - die Untersuchungen wurden unter identischen Bedingungen durchgeführt - zu werten.

	I	II	1	2	3	4	5	6
H^+ mval/l	+36,6 -18,6	+44,1 -17,9	+47,5 -18,7	+45,9 -19,0	+42,4 -21,9	+48,5 -23,7	+51,5 -23,2	+51,2 -21,1
Cl^- mval/l	+82,1 -26,0	+101,2 -21,1	102,7 ±21,1	+99,4 -23,6	+99,9 -24,3	105,3 ±24,3	106,5 ±23,7	108,6 ±21,2
K^+ mval/l	+15,0 - 0,5	+17,1 - 0,6	+17,5 - 0,5	+18,0 - 2,2	+17,6 - 2,4	+17,3 - 2,2	+18,1 - 2,5	+17,8 - 2,7
Ca^{++} mval/l	+ 1,77 - 0,51	+ 1,51 - 0,59	+ 1,32 - 0,52	+ 1,29 - 0,50	+ 1,33 - 0,67	+ 1,34 - 0,62	**+ 1,18 - 0,51	+ 1,17 - 0,52
Na^+ mval/l	+43,4 - 5,9	+40,6 -10,8	+45,1 -12,8	+46,5 -13,2	+50,3 -13,9	+47,6 -16,2	+46,0 -14,9	+47,3 -15,8
	I		1		2		3	
Volumen ml	+36,36 -11,78		+37,45 -13,64		+41,10 -12,46		+49,45 -15,81	
H^+ mval	+ 1,71 - 1,12		+ 2,12 - 1,30		+ 1,96 - 1,33		* + 3,11 - 1,85	
Cl^- mval	+ 3,65 - 1,42		+ 3,97 - 2,02		+ 4,52 - 1,92		+ 5,63 - 2,93	
K^+ mval	+ 0,65 - 0,24		+ 0,72 - 0,30		+ 0,74 - 0,28		+ 0,88 - 0,30	
Ca^{++} µval	+45 -16		+43 -19		+49 -34		+51 -21	
Na^+ mval	+ 1,67 - 0,54		+ 1,61 - 0,55		+ 2,01 - 0,63		+ 2,19 - 0,74	

Tab. 2: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen bei intravenöser Infusion von 200 ml 5%iger Fruktoselösung (Mittelwerte und Standardabweichung, Konzentration in den 15-Minuten-Portionen, Menge in den 30-Minuten-Portionen; Basalsekretion I und II, Sekretion nach Infusionsbeginn 1 bis 6; * = $P < 0,05$, ** = $P < 0,02$).

Histamin-stimulierte Sekretion und akute Hypercalcämie

Die Stimulation mit Histamin bei konstanter Infusionsrate (0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg Körpergewicht und Stunde) rief einen gleichmässigen Anstieg der Magensekretion hervor. Das Maximum wurde etwa 60 Minuten nach Infusionsbeginn erreicht (Ergebnisse siehe Tabelle 3 und 4 wie auch Abbildungen 3 und 4). Die einzelnen Elektrolyte zeigten dabei das für einen Sekretionsanstieg typische Verhalten (siehe Abb. 1): Zunahme von Sekretvolumen, Q H, Q Cl, Q K, Q Na und Q Ca; Anstieg der H-, Cl-, K- und Abfall der Ca- und Na-Konzentration. Die Abb. 2 und 3 zeigen das Verhalten der Konzentration von Wasserstoff, Chlor und Natrium bei Infusion von Histamin und Calcium sowie bei ausschließlicher Verabreichung von Histamin. Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse mußte berücksichtigt werden, daß es sich bei beiden Untersuchungsreihen um verschiedene

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	± 17,6 ± 8,0	± 15,2 ± 8,5	± 18,6 ± 8,6	± 26,1 ± 6,6	± 33,5 ± 9,0	± 39,4 ± 10,5	± 44,2 ± 11,4	± 43,6 ± 12,3	± 41,4 ± 13,1	± 51,6 ± 16,3
H^+ mval/l	± 33,8 ± 13,9	± 35,5 ± 13,8	± 39,1 ± 17,0	± 52,7 ± 19,6	± 72,6 ± 16,4	± 85,4 ± 17,2	± 91,9 ± 17,5	± 92,6 ± 16,5	± 93,6 ± 16,4	± 89,1 ± 16,1
H^+ mval	± 0,78 ± 0,58	± 0,7 ± 0,64	± 0,99 ± 0,86	± 1,54 ± 0,78	± 2,67 ± 1,1	± 3,59 ± 1,25	± 4,27 ± 1,48	± 4,44 ± 1,7	± 4,19 ± 1,73	± 5,17 ± 2,24
Cl^- mval/l	± 100,0 ± 9,5	± 101,6 ± 11,2	± 104,9 ± 12,8	± 113,6 ± 12,4	± 124,6 ± 10,8	± 128,9 ± 11,7	± 132,4 ± 11,3	± 131,6 ± 11,3	± 130,6 ± 11,8	± 128,6 ± 12,3
Cl^- mval	± 1,82 ± 0,95	± 1,65 ± 1,01	± 2,04 ± 1,17	± 3,15 ± 0,88	± 4,30 ± 1,41	± 5,20 ± 1,57	± 5,98 ± 1,84	± 5,97 ± 2,15	± 5,54 ± 2,15	± 6,98 ± 3,06
K^+ mval/l	± 16,0 ± 1,1	± 15,7 ± 1,7	± 16,7 ± 1,9	± 17,6 ± 1,2	± 19,4 ± 1,4	± 20,3 ± 1,4	± 20,0 ± 1,1	± 19,7 ± 1,3	± 19,9 ± 1,0	± 19,5 ± 1,3
K^+ mval	± 0,28 ± 0,14	± 0,27 ± 0,17	± 0,32 ± 0,17	± 0,47 ± 0,11	± 0,64 ± 0,19	± 0,79 ± 0,21	± 0,88 ± 0,25	± 0,85 ± 0,26	± 0,81 ± 0,28	± 0,99 ± 0,38
Ca^{++} mval/l	± 1,71 ± 0,49	± 1,72 ± 0,35	± 1,71 ± 0,43	± 1,4 ± 0,6	± 0,98 ± 0,31	± 0,68 ± 0,29	± 0,58 ± 0,25	± 0,65 ± 0,29	± 0,64 ± 0,22	± 0,74 ± 0,21
Ca^{++} μval	± 28,2 ± 10,7	± 26,2 ± 14,9	± 25, ± 10,3	± 34,7 ± 12,2	± 30,5 ± 11,4	± 22,8 ± 6,9	± 25,2 ± 11,9	± 23,6 ± 10,3	± 22,1 ± 7,7	± 29,1 ± 10,7
Na^+ mval/l	± 59,6 ± 10,8	± 59,7 ± 11,2	± 60,6 ± 10,5	± 50,9 ± 10,7	± 38,5 ± 8,8	± 28,3 ± 6,7	± 25,6 ± 6,7	± 23,6 ± 7,0	± 23,6 ± 6,8	± 24,1 ± 6,9
Na^+ mval	± 0,85 ± 0,36	± 0,90 ± 0,52	± 1,01 ± 0,4	± 1,3 ± 0,31	± 1,17 ± 0,35	± 1,01 ± 0,25	± 1,05 ± 0,33	± 0,89 ± 0,28	± 0,82 ± 0,24	± 1,06 ± 0,6

Tab. 3: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Calcium (Mittelwerte mit Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	± 22,9 ± 8,6	± 15,1 ± 4,3	± 21,3 ± 5,5	± 37,5 ± 11,8	± 45,1 ± 8,7	± 50,4 ± 11,7	± 47,3 ± 11,4	± 50,1 ± 12,0	± 48,5 ± 14,3	± 48,1 ± 12,6
H^+ mval/l	± 46,5 ± 15,8	± 49,2 ± 16,4	± 51,3 ± 16,8	± 66,1 ± 20,5	± 84,5 ± 21,1	± 92,3 ± 20,5	± 95,3 ± 19,9	± 97,5 ± 19,6	± 99,5 ± 19,9	± 102,1 ± 19,5
H^+ mval	± 1,22 ± 0,74	± 0,83 ± 0,45	± 1,19 ± 0,62	± 2,6 ± 1,44	± 3,95 ± 1,28	± 4,81 ± 1,65	± 4,71 ± 1,59	± 5,29 ± 1,69	± 5,32 ± 1,75	± 5,01 ± 1,68
Cl^- mval/l	± 105,5 ± 8,6	± 109,4 ± 9,3	± 110,6 ± 9,3	± 121,0 ± 13,7	± 129,8 ± 13,6	± 132,2 ± 14,5	± 132,2 ± 14,4	± 134,4 ± 14,5	± 136,2 ± 13,6	± 134,9 ± 14,0
Cl^- mval	± 2,37 ± 1,07	± 1,71 ± 0,55	± 2,29 ± 0,64	± 4,35 ± 1,54	± 5,73 ± 1,33	± 6,62 ± 1,99	± 6,17 ± 1,8	± 6,83 ± 2,03	± 6,69 ± 2,28	± 6,46 ± 2,15
K^+ mval/l	± 18,2 ± 2,5	± 17,4 ± 2,6	± 17,4 ± 2,4	± 19,7 ± 1,9	± 21,5 ± 2,1	± 21,4 ± 2,0	± 21,2 ± 2,2	± 21,1 ± 2,1	± 20,5 ± 2,4	± 20,3 ± 2,5
K^+ mval	± 0,34 ± 0,22	± 0,24 ± 0,07	± 0,36 ± 0,12	± 0,69 ± 0,24	± 0,95 ± 0,22	± 1,0 ± 0,26	± 0,96 ± 0,25	± 1,02 ± 0,25	± 0,94 ± 0,28	± 0,9 ± 0,27
Ca^{++} mval/l	± 1,55 ± 0,54	± 1,47 ± 0,51	± 1,42 ± 0,44	± 1,15 ± 0,43	± 0,93 ± 0,38	± 0,81 ± 0,41	± 0,68 ± 0,37	± 0,63 ± 0,37	± 0,58 ± 0,34	± 0,59 ± 0,35
Ca^{++} μval	± 24,0 ± 8,8	± 17,7 ± 6,7	± 26,6 ± 11,9	± 34,9 ± 18,6	± 40,4 ± 18,2	± 33,1 ± 17,5	± 28,1 ± 21,1	± 23,1 ± 12,6	± 17,8 ± 7,4	± 17,2 ± 8,2
Na^+ mval/l	± 46,7 ± 7,6	± 48,2 ± 9,3	± 51,0 ± 8,8	± 41,7 ± 8,6	± 32,7 ± 8,7	± 24,6 ± 8,5	± 19,2 ± 7,0	± 19,1 ± 6,9	± 20,0 ± 13,4	± 18,9 ± 13,4
Na^+ mval	± 0,95 ± 0,41	± 0,65 ± 0,16	± 1,03 ± 0,34	± 1,37 ± 0,48	± 1,39 ± 0,41	± 1,18 ± 0,49	± 0,84 ± 0,37	± 0,84 ± 0,29	± 0,83 ± 0,41	± 0,77 ± 0,28

Tab. 4: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin (Mittelwerte mit Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

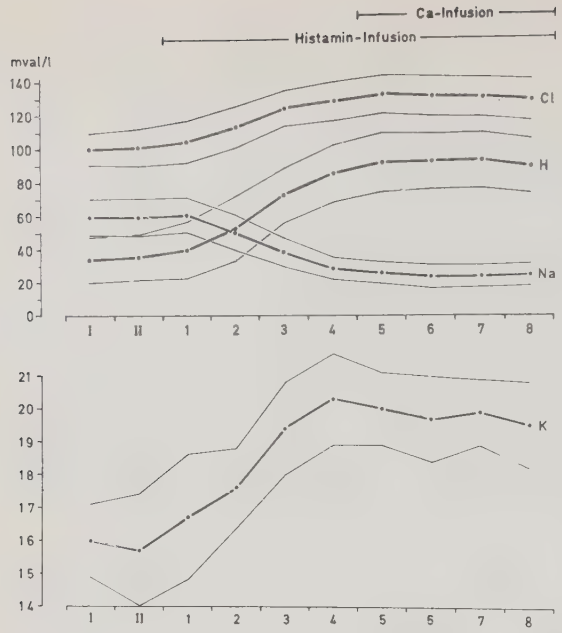


Abb. 3: Konzentration der Elektrolyte Cl, H, Na und K in den einzelnen Magensaftportionen bei intravenöser Infusion von Histamin und Calcium (Mittelwerte mit Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

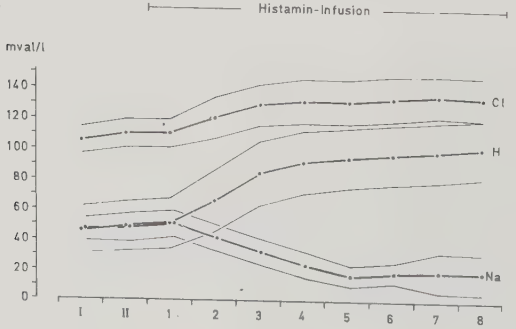


Abb. 4: Konzentration der Elektrolyte Cl, H und Na in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

Kollektive mit unterschiedlichen Ausgangswerten handelte. Mit dem Student-t-Test wurde daher das prozentuale Verhältnis der verschiedenen Parameter in den einzelnen 15-Minuten-Portionen während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion mit denen der vierten 15-Minuten-Portion (also der letzten 15-Minuten-Portion der ersten Stunde der Histamin-Infusion) in beiden Untersuchungsreihen verglichen. Die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung für die einzelnen Elektrolyte sind in nebenstehender Tabelle aufgeführt (Tabelle 5).

	Histamin	Histamin-Ca	t-Test
Vol.	99,47 ±11,05	128,2 ±13,46	$P < 0,005$
QH	116,6 ±15,5	146,4 ±17,15	$P < 0,02$
[H]	115,4 ±10,56	111,0 ± 4,88	NS
QCl	103,2 ±12,63	101,7 ± 1,66	NS
[Cl]	102,1 ± 2,36	122,9 ±17,45	NS ($P < 0,1$)
QK	104,1 ±13,98	118,3 ±16,88	NS
[K]	96,95 ± 1,83	97,65 ± 1,88	NS
QCa	108,8 ±34,36	124,1 ±27,64	NS
[Ca]	112,7 ±32,42	106,1 ±14,74	NS
QNa	85,13 ±13,07	99,88 ±14,27	NS
[Na]	86,55 ± 7,98	87,69 ± 6,74	NS

Tabelle 5

Für folgende Parameter konnte - bezüglich dieses prozentualen Verhältnisses - ein signifikant unterschiedliches Verhalten in beiden Untersuchungsreihen ermittelt werden, nämlich für das Sekretvolumen ($P < 0,005$) und die abgeschiedene Menge an Wasserstoff ($P < 0,02$), beide Parameter ließen - im Vergleich zur Kontrollreihe - einen Anstieg erkennen. Für die übrigen Elektrolyte war ein signifikant unterschiedliches Verhalten nicht festzustellen. Diese Ergebnisse sprechen insgesamt für einen stimulierenden Effekt der akuten Hypercalcämie auch auf die durch Histamin-Infusion (mit submaximaler Histamindosis) stimulierte Magensekretion. Die Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion nach Hollander (97,98) besagt, daß das Magensekret aus zwei Bestandteilen

besteht, dem der Parietalzellen und dem Sekret der übrigen Schleimhaut (Nicht-Parietal-Sekret). Ersteres enthält H, Cl und K, im letzteren findet sich vor allem Na, Cl, K, Ca, Mg, Phosphat und Bikarbonat. Das Nicht-Parietalzell-Sekret gleicht in seiner Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit (Makhlouf und Mitarb.,142). Wenn diese Hypothese für die Magensekretion zutrifft, so muß man erwarten, daß bei Stimulation der Magensekretion (mit Histamin,Gastrin u.a.) und zusätzlicher parenteraler Calciumzufuhr, Konzentration und Menge anCalcium im Sekret in Relation zur abgeschiedenen Menge an Wasserstoff zunehmen, daß mit anderen Worten der Quotient Q H/Q Ca bei Erhöhung der extrazellulären Ca-Konzentration kleiner ist oder wird. Diese Bedingung wurde in dieser Untersuchungsreihe erfüllt. Mit dem Student-t-Test erwies sich der Quotient Q H/Q Ca für alle vier Sekretportionen während der gleichzeitigen Infusion von Histamin und Calcium (0,35±0,17) gegenüber der Kontrollreihe mit ausschließlicher Histamin-Infusion (0,66±0,25) als signifikant kleiner ($P < 0,025$). Dieses Ergebnis darf als Indiz für die Gültigkeit der Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion gewertet werden (die Quotienten Q H/Q Ca beider Untersuchungsreihen finden sich in nachfolgenden Tabellen (Tabelle 6 und 7).

5	6	7	8
0,158	0,114	0,31	0,214
0,105	0,141	0,079	0,075
0,453	0,456	0,191	0,166
0,278	0,246	0,224	0,169
0,131	0,122	0,141	0,149
0,107	0,059	0,068	0,07
0,751	2,18	-	-
2,74	2,58	0,927	1,33
0,151	0,172	0,162	0,163
0,011	0,015	0,021	0,02
0,11	0,198	0,311	0,148
0,193	0,168	0,156	0,078
0,157	0,072	0,141	0,108

5	6	7	8
3,83	1,85	0,662	0,21
0,523	0,359	0,543	0,256
0,678	2,43	0,677	1,28
0,013	0,029	0,05	0,073
0,057	0,063	0,103	0,075
0,706	2,28	0,682	1,11
0,076	0,139	0,258	0,26
0,023	0,026	0,026	0,036
0,208	0,231	0,309	0,454
1,79	1,37	2,36	3,73
1,09	1,01	0,388	1,06
0,041	0,02	0,014	0,011
0,14	0,209	0,198	0,24

Tab. 6 und 7: Quotienten Q H/Q Ca bei intravenöser Infusion von Histamin und Calcium (Mittelwert aller Quotienten 0,35±0,17, linke Tabelle) und ausschließlicher Infusion von Histamin (Mittelwert aller Quotienten 0,66±0,25, rechte Tabelle).

Gastrin-stimulierte Sekretion und akute Hypercalcämie

Die gastrale Sekretion bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids(konstante Infusionsrate) war gekennzeichnet durch eine gleichmässige Zunahme der Sekretionsrate, die ihr Maximum in der vierten Viertelstunde nach Infusionsbeginn erreichte und anschliessend - im Gegensatz zum Sekretionsverhalten bei Histamin-Infusion-eine Tendenz zum Abfall erkennen ließ. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Makhlouf und Mitarb. (143) sowie Konturek und Langkosz (119) überein. Der Anstieg der H-, Cl- und K-Konzentration sowie von Q H, Q Cl, Q K, Q Ca und die Zunahme des Sekretvolumens waren verbunden mit einem Abfall der Na- und Ca-Konzentration. Typischer Weise erreichte die Kalium-Konzentration - wie übrigens auch bei den anderen Untersuchungsreihen mit Histamin-Infusion - ihr Maximum vor dem Gipfel der H-Konzentration (siehe Abb.3 und 9 ;15, 112, 142). Das prozentuale Verhältnis der einzelnen Parameter in den vier 15-Minuten-Portionen während der zweiten Stunde der Pentapeptid-Infusion zu denen der vierten 15-Minuten-Portion der ersten Stunde der Infusion ergab (mit dem t-Test) einen eben signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsreihen für das Verhalten des Sekretvolumens und der Chlorid-Konzentration. Das Volumen war während der zweiten Stunde, also bei gleichzeitiger Infusion von Calcium- und Pentapeptid - relativ größer ($P < 0,05$) und die Cl-Konzentration relativ niedriger ($P < 0,05$). Q H und Q Cl waren ebenfalls höher als in der Testreihe mit ausschließlicher Pentapeptid-Infusion, die Differenz war aber mit einem $P < 0,1$ nicht mehr signifikant. Neben der statistisch signifikanten relativen Zunahme der Volumensekretion während kombinierter Infusion von Calcium und Pentapeptid fand sich auch im Vergleich zu den Ergebnissen bei ausschließlicher Pentapeptid-Infusion eine signifikant höhere Konzentration und Ausscheidung von Calcium bei parenteraler

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	±24,9 ±10,2	±18,0 ± 7,1	±33,5 ±13,7	±60,5 ±22,0	±62,7 ±14,3	±65,6 ±14,9	±60,3 ±13,9	±71,8 ±12,7	±57,3 ±12,4	±57,5 ±14,6
H^+ mval/l	±42,4 ±15,0	±40,4 ±15,9	±45,3 ±16,6	±73,0 ±17,0	±92,5 ±14,9	±100,5 ±12,3	±100,3 ±11,8	±101,3 ±12,1	±100,0 ±11,5	±96,4 ±11,8
H^+ mval	± 1,22 ± 0,64	± 1,06 ± 0,5	± 1,81 ± 0,94	± 4,99 ± 2,38	± 6,24 ± 1,88	± 6,68 ± 1,85	± 6,33 ± 1,88	± 7,57 ± 2,03	± 5,87 ± 1,65	± 5,64 ± 1,81
Cl^- mval/l	±99,7 ±15,0	±97,4 ±17,3	±100,9 ±16,5	±121,8 ±14,9	±131,2 ±11,8	±138,6 ± 8,7	±135,1 ± 9,8	±132,6 ± 9,2	±132,9 ± 9,3	±129,3 ± 9,7
Cl^- mval	± 2,61 ± 1,12	± 2,07 ± 0,84	± 3,56 ± 1,68	± 7,07 ± 3,26	± 8,48 ± 2,44	± 9,16 ± 2,25	± 8,07 ± 2,33	± 9,71 ± 2,15	± 7,74 ± 1,95	± 7,53 ± 2,22
K^+ mval/l	±18,1 ± 6,6	±17,6 ± 6,1	±17,1 ± 1,9	±19,3 ± 1,9	±20,8 ± 2,2	±20,7 ± 2,1	±20,1 ± 2,2	±19,8 ± 1,6	±19,0 ± 2,1	±18,8 ± 2,4
K^+ mval	± 0,46 ± 0,21	± 0,33 ± 0,15	± 0,59 ± 0,42	± 1,19 ± 0,5	± 1,31 ± 0,33	± 1,37 ± 0,4	± 1,17 ± 0,32	± 1,42 ± 0,3	± 1,08 ± 0,28	± 1,08 ± 0,33
Ca^{++} mval/l	± 1,67 ± 0,39	± 1,58 ± 0,4	± 1,37 ± 0,39	± 1,03 ± 0,4	± 0,81 ± 0,35	± 0,62 ± 0,24	± 0,6 ± 0,21	± 0,6 ± 0,16	± 0,64 ± 0,18	± 0,71 ± 0,2
Ca^{++} µval	±39,0 ±17,7	±26,1 ±13,4	±38,4 ±13,6	±47,0 ±19,7	±41,4 ±15,2	±37,2 ±17,8	±33,1 ±13,1	±39,0 ± 8,84	±33,9 ±12,1	±38,3 ±13,8
Na^+ mval/l	±44,9 ± 6,7	±42,2 ± 6,9	±43,3 ± 7,6	±33,3 ± 9,6	±21,0 ± 6,3	±18,8 ± 7,2	±17,5 ± 4,7	±16,5 ± 3,5	±14,7 ± 3,0	±16,6 ± 4,0
Na^+ mval	± 0,96 ± 0,33	± 0,78 ± 0,29	± 1,39 ± 0,63	± 1,7 ± 0,6	± 1,14 ± 0,72	± 1,18 ± 0,83	± 0,97 ± 0,34	± 1,11 ± 0,26	± 0,8 ± 0,23	± 0,93 ± 0,31

Tab. 8: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids und Calciums (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	± 17,8 ± 4,1	± 15,7 ± 6,7	±25,1 ±10.4	±54,6 ±14,5	±62,5 ±13,9	±60,5 ±13,9	±52,2 ±14,8	±52,5 ±14,7	±59,4 ±16,4	±48,7 ±12,9
H^+ mval/l	±26,8 ±11,6	±23,2 ±10,4	±27,0 ±13,9	±68,0 ±16,6	±85,8 ±15,1	±93,4 ±15,5	±94,5 ±14,6	±95,7 ±15,0	±95,4 ±15,2	±93,3 ±16,9
H^+ mval	± 0,45 ± 0,2	± 0,36 ± 0,29	± 0,75 ± 0,5	± 3,98 ± 1,66	± 5,72 ± 2,04	± 5,93 ± 2,01	± 5,14 ± 1,92	± 5,11 ± 1,84	± 5,87 ± 2,09	± 4,65 ± 1,67
Cl^- mval/l	±93,8 ±13,7	±92,3 ±13,5	±93,2 ±13,8	±120,1 ±11,5	±130,5 ±12,0	±136,5 ±10,6	±135,7 ±11,1	±134,5 ±11,2	±134,3 ± 9,6	±132,4 ±11,2
Cl^- mval	± 1,66 ± 0,45	± 1,41 ± 0,51	± 2,27 ± 0,9	± 6,7 ± 2,08	± 8,26 ± 2,21	± 8,36 ± 2,22	± 7,18 ± 2,33	± 7,03 ± 2,16	± 8,04 ± 2,4	± 6,49 ± 1,92
K^+ mval/l	±15,4 ± 1,9	±15,3 ± 1,8	±16,4 ± 2,0	±18,7 ± 1,7	±19,0 ± 2,0	±18,8 ± 2,0	±18,2 ± 1,8	±18,2 ± 1,6	±17,6 ± 1,7	±16,9 ± 1,6
K^+ mval	± 0,27 ± 0,07	± 0,24 ± 0,11	± 0,42 ± 0,19	± 1,03 ± 0,28	± 1,20 ± 0,32	± 1,14 ± 0,30	± 0,95 ± 0,29	± 0,94 ± 0,26	± 1,03 ± 0,29	± 0,82 ± 0,23
Ca^{++} mval/l	± 1,62 ± 0,21	± 1,71 ± 0,26	± 1,71 ± 0,34	± 1,11 ± 0,36	± 0,71 ± 0,33	± 0,54 ± 0,2	± 0,48 ± 0,2	± 0,54 ± 0,23	± 0,55 ± 0,2	± 0,60 ± 0,31
Ca^{++} µval	±29,1 ± 7,1	±27,1 ±13,9	±40,7 ±20,3	±52,5 ±15,2	±41,7 ±22,0	±29,4 ± 8,9	±22,2 ± 8,1	±26,1 ±11,3	±29,8 ± 8,7	±27,8 ±12,2
Na^+ mval/l	±52,3 ±10,1	±56,1 ±10,8	±51,8 ±12,4	±35,0 ±12,2	±23,3 ± 9,6	±21,0 ± 9,8	±20,1 ± 8,7	±18,7 ± 7,7	±20,7 ± 9,4	±21,1 ± 9,8
Na^+ mval	± 0,92 ± 0,29	± 0,84 ± 0,31	± 1,15 ± 0,42	± 1,49 ± 0,43	± 1,26 ± 0,37	± 1,13 ± 0,42	± 0,90 ± 0,28	± 0,89 ± 0,32	± 1,09 ± 0,44	± 0,94 ± 0,36

Tab. 9: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

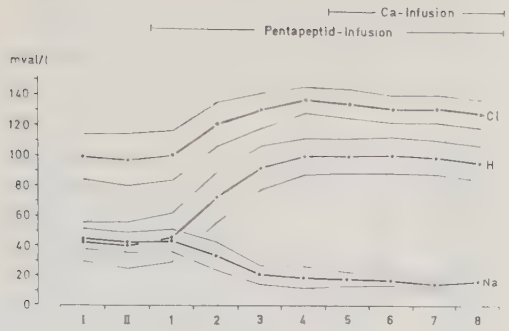


Abb. 5: Konzentration der Elektrolyte Cl, H und Na in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids und Calcium (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

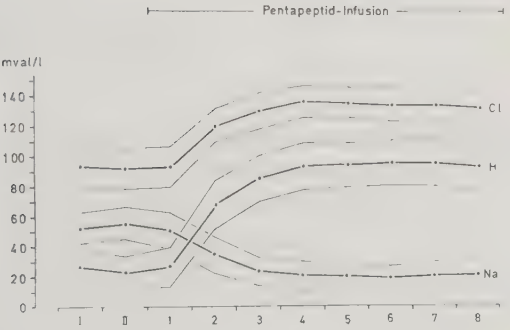


Abb. 6: Konzentration der Elektrolyte Cl, H und Na in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

Calciumzufuhr ($P < 0{,}025$ für die Ca-Konzentration, $P < 0{,}005$ für Q Ca). (Ergebnisse siehe nebenstehende Tabelle 10). Auch diese Ergebnisse - bezüglich der Ca-Sekretion - müssen als Hinweis auf die Gültigkeit der Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion gewertet werden lassen sie doch erkennen, daß bei Stimulation der Magensekretion und induzierter Hypercalcämie mehr Calcium sezerniert wird, als bei entsprechender Stimulation ohne gleichzeitige parenterale Zufuhr dieses Elektrolyts.

	Pentapeptid	Pentapeptid-Ca	t-Test
Vol.	89,27 ±4,08	113,4 ±22,27	P < 0,05
QH	88,6 ±5,57	116,25 ±26,91	NS (P < 0,1)
[H]	102,0 ±3,18	98,72 ± 5,25	NS
QCl	86,0 ±5,50	106,7 ±19,71	NS (P < 0,1)
[Cl]	98,37 ±1,81	95,66 ± 1,81	P < 0,05
QK	82,81 ±5,12	105,4 ±22,43	NS (P < 0,1)
[K]	95,0 ±1,92	94,58 ± 3,38	NS
QCa	96,81 ±14,69	162,3 ±39,32	P < 0,005
[Ca]	109,1 ±15,70	154,7 ±33,46	P < 0,025
QNa	93,77 ±10,57	125,8 ±30,95	NS (P < 0,1)
[Na]	105,1 ± 8,79	107,6 ±16,32	NS

Tabelle 10

Der Mittelwert aller Quotienten Q H/Q Ca während der kombinierten Infusion von Pentapeptid und Calcium (also während der zweiten Stunde der Pentapeptid-Infusion) war gegenüber dem Mittelwert aller Quotienten Q H/Q Ca der Testreihe mit ausschließlicher Pentapeptid-Infusion (Vergleich mit dem t-Test) nicht signifikant kleiner. Die Quotienten Q H/Q Ca beider Untersuchungsreihen finden sich in nachfolgenden Tabellen (Tabelle 11 und 12). Die Mittelwerte dieser Quotienten betrugen für die Pentapeptid-Calcium-Infusion $0{,}27 \pm 0{,}98$ und für die Pentapeptid-Infusion $0{,}32 \pm 0{,}90$. Der Vergleich der Quotienten Q H/Q Ca beider Testreihen ergab keinen Hinweis auf eine relativ stärkere Calcium-Sekretion bei parenteraler Calciumzufuhr.

5	6	7	8
0,193	0,331	958	0,204
0,07	0,128	0,151	0,236
0,21	0,164	0,269	0,329
1,76	1,89	0,5	0,39
0,251	0,338	0,276	0,354
0,074	0,08	0,05	0,066
0,095	0,137	0,093	0,055
0,12	0,076	0,082	0,084
0,061	0,069	0,069	0,06
0,185	0,148	0,141	0,122
0,545	0,253	0,288	0,357
0,585	0,142	0,21	0,14
-	0,187	0,122	0,064

5	6	7	8
0,319	0,165	0,488	0,425
1,03	1,24	0,698	1,7
0,044	0,039	0,033	0,023
0,706	0,422	0,324	0,339
0,583	0,714	0,332	0,302
0,191	0,455	0,248	0,322
0,161	0,187	0,157	0,101
0,062	0,048	0,078	0,085
0,088	0,067	0,071	0,036
0,279	0,303	0,265	0,26
0,141	0,163	0,117	0,114
0,194	0,207	0,233	0,198
1,23	0,442	0,655	0,645

Tab. 11 und 12: Quotienten Q H/Q Ca bei intravenöser Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids und Calcium (Mittelwerte aller Quotienten 0,27±0,98, obere Tabelle) und bei ausschließlicher Infusion eines gastrinanalogen Pentapeptids (Mittelwerte aller Quotienten 0,52±0,90, untere Tabelle).

2. Induzierte akute Hypermagnesiämie und Magensekretion

In früheren eigenen Untersuchungen hat es sich gezeigt, daß es gelingt, den Serummagnesiumspiegel beim Menschen durch Infusion von etwa 400 mg Magnesium innerhalb eines Zeitraumes von 30 Minuten über den Normwert (2 mval/l) auf etwa 4 bis 5 mval/l zu heben (165). In Analogie zu den bisherigen Untersuchungsergebnissen über die Beeinflußbarkeit der Magensekretion durch parenterale Calciumzufuhr schien es daher angezeigt - zur Prüfung der Beeinflußbarkeit der Magensekretion durch parenterale Injektion von Magnesium - eine akute Hypermagnesiämie anzustreben.

Methodik

a) Basale Sekretion und Magnesium-Infusion

Bei 14 nüchternen Probanden wurde - nach Entfernen des Nüchterninhaltes aus dem Magen - die basale Sekretion über 60 Minuten (in 30-Minuten-Portionen) aspiriert. Während der anschliessenden 30 Minuten dauernden Magnesium-Infusion (390 bis 520 mg Magnesium ascorbicum (Magnorbin(R)), aufgefüllt auf 200 ml mit 5%iger Fruktoselösung) und weitere 60 Minuten danach wurde die Magensaftaspiration fortgesetzt (15-Minuten-Portion). Blutentnahmen zur Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Serum erfolgten vor, unmittelbar und 60 Minuten nach Infusionsende.

In den einzelnen Sekretportionen wurde - neben den Elektrolyten H, Na, K, Ca und Cl auch Magnesium bestimmt. Die Mg-Analyse erfolgte mit dem Atomabsorptionsspektrophotometer (ebenso wie die Mg-Analyse im Serum)*; zu diesen Zweck wurde der zentrifugierte

*An dieser Stelle sei Herrn Oberarzt Dr.med.G.Lehnert und Herrn Chem.Ing.K.Schaller (Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Direktor:Prof.Dr.med.Valentin)für die Durchführung der Untersuchungen gedankt.

Magensaft auf 1:50 verdünnt.

b) Histamin-stimulierte Sekretion und Magnesium-Infusion

Die infundierte Dosis betrug in dieser Untersuchungsreihe (10 Probanden) 0,006 mg Histamindihydrochlorid/kg Körpergewicht und Stunde. Bei höherer Histamindosis wäre der auf Grund früherer Untersuchungen zu erwartende geringgradige hemmende Effekt des Magnesiums evtl. nicht deutlich geworden. In der üblichen Weise wurde zunächst der Nüchterninhalt abgesaugt und verworfen und anschliessend das Magensekret (15-Minuten-Portion) maschinell über insgesamt 120 Minuten abgesaugt. 30 Minuten nach Beginn der Daueraspiration erfolgte die intravenöse Infusion von Magnesium (390 bis 520 mg Magnesium, 10%ige Lösung von Mg-Ascorbinat, Magnorbin(R)) über eine Zeitdauer von 30 Minuten. Blutentnahmen erfolgten vor der Infusion, gegen Infusionsende und 60 Minuten danach und zwar zur Bestimmung des Serummagnesiums. Neben den Elektrolyten H, Na, K, Ca und Cl wurde in dieser Reihe auch das Magnesium in den einzelnen Sekretportionen mit dem Atomabsorptionsspektrophotometer bestimmt.

Die Probanden der Kontrollversuchsreihe (10 Probanden) erhielten nur eine Histamininfusion (0,06 mg Histamindihydrochlorid/kg Körpergewicht und Stunde) unter im übrigen unveränderten Bedingungen.

E r g e b n i s s e

Basale Sekretion und akute Hypermagnesiämie

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 13 zu ersehen. Der Mittelwert der Mg-Konzentration im Serum stieg von

1,7±0,3 mval/l auf 4,4±0,5 mval/l während der Magnesium-Infusion und betrug 60 Minuten nach Infusionsende noch 3,9±0,5 mval/l. Die akute Hypermagnesiämie löste einen statistisch signifikanten Rückgang der Volumensekretion aus, damit verbunden war ein signifikanter Abfall von Q K und Q Na. Ebenfalls signifikant war der Abfall der H-Konzentration sowie der Anstieg der Mg-Konzentration und zwar in je einer 15-Minuten-Portion (siehe Tabelle 13). Für alle anderen Parameter war die Veränderung nicht signifikant. Insgesamt lassen diese Ergebnisse auf eine Hemmung der Magensekretion durch akute Hypermagnesiämie schließen. Damit wurden eigene frühere Untersuchungen (165) und unlängst publizierte Untersuchungsergebnisse von Barreras und Donaldson (8) bestätigt.

	I	II	1	2	3	4	5	6
H^+ mval/l	$^{+37,3}_{-12,5}$	$^{+45,6}_{-16,8}$	$^{+44,9}_{-15,3}$	$^{+43,9}_{-13,4}$	$^{+41,2}_{-12,5}$	* $^{+36,0}_{-12,2}$	$^{+40,4}_{+16,0}$	$^{+45,1}_{-18,0}$
Cl^- mval/l	$^{+82,2}_{-13,75}$	$^{+105,8}_{-19,71}$	$^{+100,8}_{-19,98}$	$^{+100,3}_{-18,88}$	$^{+100,6}_{-17,22}$	$^{+101,9}_{-15,24}$	$^{+105,3}_{-17,71}$	$^{+106,4}_{-21,57}$
K^+ mval/l	$^{+15,1}_{-1,3}$	$^{+16,4}_{-1,4}$	$^{+16,9}_{-1,2}$	$^{+17,1}_{-1,3}$	$^{+16,8}_{-1,3}$	$^{+16,2}_{-1,4}$	$^{+16,6}_{-1,7}$	$^{+17,2}_{-1,8}$
Ca^{++} mval/l	$^{+1,85}_{-0,42}$	$^{+1,32}_{-0,42}$	$^{+1,31}_{-0,52}$	$^{+1,28}_{-0,50}$	$^{+1,31}_{-0,31}$	$^{+1,46}_{-0,26}$	$^{+1,43}_{-0,33}$	$^{+1,36}_{-0,45}$
Na^+ mval/l	$^{+46,9}_{-6,5}$	$^{+51,6}_{-10,5}$	$^{+49,0}_{-10,5}$	$^{+47,}_{-9,3}$	$^{+54,1}_{-9,9}$	$^{+58,8}_{-12,0}$	$^{+58,6}_{-13,9}$	$^{+50,8}_{-13,3}$
Mg mval/l	$^{+0,65}_{-0,16}$	$^{+0,62}_{-0,25}$	$^{+0,57}_{-0,16}$	$^{+0,66}_{-0,23}$	$^{+0,62}_{-0,15}$	$^{+0,78}_{-0,26}$	$^{+0,86}_{-0,26}$	* $^{+0,92}_{-0,21}$

	I	1	2	3
Volumen ml	$^{+45,9}_{-8,6}$	* $^{+33,4}_{-8,9}$	* $^{+33,1}_{-11,0}$	* $^{+36,9}_{-8,1}$
H^+ mval	$^{+2,34}_{-1,10}$	$^{+1,39}_{-0,44}$	$^{+1,33}_{-0,51}$	$^{+1,78}_{-0,81}$
Cl^- mval	$^{+4,35}_{-1,21}$	$^{+3,28}_{-1,51}$	$^{+3,56}_{-2,01}$	$^{+3,86}_{-1,60}$
K^+ mval	$^{+0,76}_{-0,17}$	* $^{+0,57}_{-0,12}$	* $^{+0,54}_{-0,17}$	$^{+0,63}_{-0,15}$
Ca^{++} µval	$^{+54}_{-20}$	$^{+46}_{-31}$	$^{+45}_{-27}$	$^{+50}_{-26}$
Na^+ mval	$^{+2,24}_{-0,50}$	* $^{+1,75}_{-0,80}$	* $^{+1,89}_{-0,92}$	* $^{+1,91}_{-0,70}$
Mg µval	$^{+30}_{-14}$	$^{+23}_{-12}$	$^{+26}_{-12}$	$^{+34}_{-12}$

Tab. 13: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (Konzentration in den 15-Minuten-Portionen, Menge in den 30-Minuten-Portionen) bei akuter Hypermagnesiämie (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, Sekretion nach Beginn der Mg-Infusion 1 bis 6).

Diese Autoren wiesen nach, daß die durch akute Hypercalcämie stimulierte gastrale Säure- und Pepsinsekretion während zusätzlicher Magnesium-Infusion und konsekutiver Hypermagnesiämie gehemmt wird. Calcium und Magnesium erwiesen sich also in ihrer Wirkung auf die Magensekretion als Antagonisten, wie es für viele - aber nicht alle - biologische Funktionsabläufe gilt (51, 108, 208).

An dieser Stelle sei erwähnt, daß die Konzentration von Magnesium im Magensaft bei Stimulation der Sekretion abfällt, wie entsprechende Untersuchungen anderer Autoren ergeben haben (185). Nur Rudd fand einen Anstieg der Mg-Konzentration bei Stimulation der Sekretion (182). Unsere Beobachtung des Anstiegs der Mg-Konzentration bei Hemmung der Magensekretion entspricht daher den Ergebnissen der anderen Autoren, die bei Sekretionsanstieg einen Abfall der Magnesium-Konzentration nachwiesen. An dieser Stelle sei auch auf die jüngst publizierten Untersuchungsergebnisse von Semb und Mitarb. (185) hingewiesen, die das Verhalten der Sekretion von Magnesium, Calcium und anorganischem Phosphor bei Stimulation der Magensekretion durch Infusion von Gastrin (Gastrin Leo$^{(R)}$) untersuchten. Diese Autoren fanden die höchste Mg-Konzentration im Basalsekret und wiesen einen kontinuierlichen Abfall der Mg-Konzentration - bei Anstieg von Q Mg - während der Gastrin-Infusion nach.

Histamin-stimulierte Sekretion und akute Hypermagnesiämie

Die Ergebnisse (siehe Tabellen 14 und 15 und Abbildung 7) sind in ihrer Aussage eindeutig: Akute Hypermagnesiämie hemmt die durch submaximale Histamindosis (0,006 mg Histamindihydrochlorid/kg und Stunde) stimulierte Magensekretion. Gegenüber der Kontrollreihe mit ausschließlicher Histamin-Infusion wurde ein signifikanter Abfall der Volumensekretion, der H-Konzentration und von Q H, Q Cl und Q K während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion, also bei induzierter Hypermagnesiämie beobachtet. Der gleichzeitige Anstieg

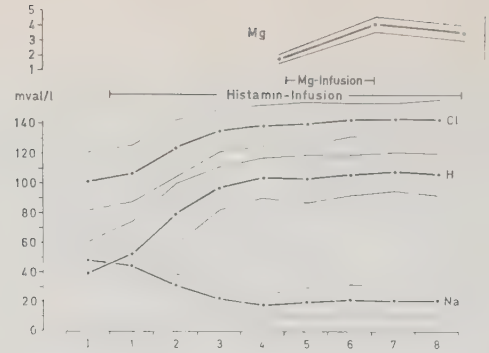


Abb. 7: Konzentration der Elektrolyte Cl, H und Na in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Magnesium (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	I	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	±21,6 6,8	±26,9 7,6	±35,3 10,9	±44,8 15,5	±44,6 13,3	±48,6 13,7	±41,6 13,1	±38,6 10,0	±43,2 13,8
H^+ mval/l	±39,6 21,36	±52,7 22,37	±79,8 20,75	±97,3 14,44	104,1 13,57	103,8 16,14	106,3 13,57	108,1 13,04	106,7 13,92
H^+ mval	± 1,01 0,68	± 1,55 0,75	± 2,9 1,32	± 4,49 1,96	± 4,71 1,48	± 5,1 1,53	± 4,39 1,43	± 4,22 1,29	± 4,53 1,35
Cl^- mval/l	101,4 19,7	107,2 19,0	124,1 18,2	135,8 14,1	139,0 13,8	140,2 14,5	141,4 11,0	143,5 10,9	140,3 13,7
Cl^- mval	± 2,29 0,86	± 2,98 1,07	± 4,45 1,62	± 6,24 2,38	± 6,31 2,07	± 6,79 1,93	± 5,82 1,88	± 5,52 1,53	± 6,09 2,0
K^+ mval/l	±16,7 2,2	±17,1 1,4	±19,5 1,1	±19,7 1,3	±20,4 0,8	±21,1 1,2	±18,7 1,2	±17,9 1,5	±17,8 1,8
K^+ mval	± 0,38 0,13	± 0,45 0,10	± 0,69 0,21	± 0,88 0,30	± 0,90 0,25	± 0,96 0,24	± 0,76 0,21	± 0,68 0,17	± 0,73 0,20
Ca^{++} mval/l	± 1,6 0,85	± 1,36 0,72	± 0,97 0,6	± 0,48 0,3	± 0,38 0,24	± 0,42 0,23	± 0,31 0,17	± 0,37 0,19	± 0,36 0,24
Ca^{++} µval	±38 29	±32 13	±32 18	±17 8	±14 6	±18 10	±12 7	±15 10	±16 11
Na^+ mval/l	±48,7 8,4	±44,5 8,1	±31,9 7,2	±22,7 7,9	±18,5 6,9	±20,2 10,0	±21,5 10,3	±21,1 10,6	±21,2 10,1
Na^+ mval	± 1,07 0,55	± 1,19 0,45	± 1,06 0,27	± 1,04 0,64	± 0,88 0,62	± 1,02 0,77	± 0,96 0,71	± 0,83 0,55	± 1,04 0,82
Mg mval/l	± 0,54 0,18	± 0,61 0,26	± 0,65 0,21	± 0,44 0,17	± 0,41 0,12	± 0,44 0,14	± 0,46 0,23	± 0,42 0,19	± 0,44 0,14
Mg µval	±12 5	±16 7	±25 10	±18 8	±18 6	±21 8	±19 14	±17 12	±20 11

Tab. 14: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Magnesium (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	±25,1 ±19,3	±16,9 ±11,9	±28,1 ±15,2	±36,3 ±17,7	±41,4 ±14,5	±37,8 ±12,6	±41,6 ±11,2	±50,5 ±15,4	±40,9 ±13,4	±41,5 ±10,5
H^+ mval/l	±36,7 ±22,8	±43,9 ±25,6	±49,7 ±31,8	±56,7 ±26,1	±65 ±24,8	±71,1 ±24,0	±72,[illegible] ±25,3	±76,9 ±20,8	±75,9 ±21,9	±74,1 ±20,1
H^+ mval	± 1,40 ± 1,64	± 1,08 ± 1,1	± 2,06 ± 1,92	± 2,53 ± 2,02	± 3,13 ± 1,84	± 3,06 ± 1,89	± 3,2 ± 1,66	± 4,3 ± 2,21	± 3,5 ± 1,82	± 3,28 ± 1,58
Cl^- mval/l	±87,9 ±20,3	±98,2 ±25,2	±99,9 ±21,9	±109,5 ±20,8	±118,4 ±17,9	±124,0 ±17,8	±124,4 ±19,0	±125,0 ±17,1	±123,6 ±17,3	±125,[illegible] ±14,5
Cl^- mval	± 2,38 ± 1,85	± 1,77 ± 1,26	± 3,08 ± 1,84	± 4,22 ± 2,35	± 5,14 ± 2,22	± 4,95 ± 2,26	± 5,30 ± 1,8	± 6,56 ± 2,62	± 5,36 ± 2,17	± 5,32 ± 1,76
K^+ mval/l	±15,7 ± 2,7	± 16,3 ± 2,5	± 16,9 ± 2,2	± 17,9 ± 1,6	± 17,6 ± 1,9	± 18,3 ± 1,5	± 18,1 ± 1,4	± 17,6 ± 1,3	± 17,4 ± 1,3	± 16,2 ± 1,3
K^+ mval	± 0,45 ± 0,42	± 0,29 ± 0,25	± 0,49 ± 0,31	± 0,67 ± 0,36	± 0,74 ± 0,27	± 0,7 ± 0,25	± 0,75 ± 0,3	± 0,90 ± 0,3	± 0,71 ± 0,23	± 0,66 ± 0,15
Ca^{++} mval/l	± 1,24 ± 0,36	± 1,17 ± 0,27	± 1,03 ± 0,29	± 1,01 ± 0,37	± 0,77 ± 0,32	± 0,80 ± 0,33	± 0,68 ± 0,31	± 0,66 ± 0,26	± 0,68 ± 0,24	± 0,78 ± 0,22
Ca^{++} mval	±23,5 ±12,4	±16,7 ± 8,8	±25,8 ±12,8	±31,5 ±13,1	±30,4 ± 9,2	±25,2 ±10	±28,0 ±13,3	±30 ±12,4	±23,5 ± 9,4	±31,[illegible] ±12,9
Na^+ mval/l	±51,9 ±14,6	±51,9 ±15,2	±50,6 ±13,6	±39,8 ±12,6	±31,8 ±12,3	±32,3 ±11,9	±31,0 ±11,2	±30,7 ± 9	±28,8 ± 9,2	±33,5 ± 8,2
Na^+ mval	± 1,06 ± 0,52	± 0,69 ± 0,30	± 1,27 ± 0,58	± 1,19 ± 0,42	± 1,14 ± 0,39	± 1,12 ± 0,38	± 1,27 ± 0,61	± 1,38 ± 0,32	± 1,06 ± 0,40	± 1,32 ± 0,37

Tab. 15: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei ausschließlicher Infusion von Histamin (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	Histamin	Histamin-Mg	t-Test
Vol.	130,0 ±14,05	96,95 ± 5,91	P < 0,0005
QH	139,7 ±19,8	99,65 ± 7,01	P < 0,0005
[H]	114,8 ±12,4	103,1 ± 4,57	P < 0,05
QCl	121,6 ±15,56	98,23 ± 6,32	P < 0,005
[Cl]	101,0 ± 2,13	100,0 ± 5,63	NS
QK	117,1 ±13,06	88,95 ± 7,12	P < 0,0005
[K]	95,1 ± 2,68	93,75 ± 3,29	NS
QCa	122,4 ±20,67	122,6 ±27,75	NS
[Ca]	98,03 ±17,74	124,3 ±27,32	NS
QNa	127,3 ±20,03	126,8 ±33,60	NS
[Na]	103,2 ± 9,66	130,6 ± 34,54	NS

Tabelle 16 (siehe Text).

der Na- und Ca-Konzentration war mit einem $P < 0,1$ nicht mehr signifikant. Zur statistischen Analyse wurde auch hier das prozentuale Verhältnis der einzelnen Parameter während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion zu den entsprechenden Werten der vierten 15-Minuten-Portion nach Beginn der Histamin-Infusion ermittelt. Mit dem t-Test wurden die Mittelwerte aus beiden Untersuchungsreihen (Histamin-Infusion mit und ohne Magnesium-Infusion) verglichen (Tabelle 16).

3. Parenterale Kaliumzufuhr und Magensekretion

Bei Hypokaliämie - gleich welcher Genese - dürfen nicht mehr als 20 mval Kalium pro Stunde (das sind 1,5 g Kaliumchlorid) intravenös verabfolgt werden (84). In der nachfolgend beschriebenen Untersuchungsreihe wurde daher die Kaliumzufuhr auf 15 mval Kalium in 60 Minuten beschränkt. Bei intravenöser Verabreichung wesentlich größerer Dosen von Kalium - nämlich 1 mval Kalium/kg in 10 Minuten - konnte Hirschowitz (92) bei Hunden keinen Effekt auf die basale Sekretion beobachten.

M e t h o d i k

a) Basale Sekretion und Kalium-Infusion

Bei 20 nüchternen Probanden wurde zunächst der Nüchterninhalt aus dem Magen abgezogen und verworfen. Anschließend erfolgte maschinelle Daueraspiration des Magensekretes über insgesamt 150 Minuten (15-Minuten-Portion). Das in der ersten halben Stunde aspirierte Basalsekret wurde ebenfalls verworfen. 60 Minuten nach Beginn der Ausheberung wurde eine intravenöse Infusion mit 15 mval Kalium angelegt (Kaliumchlorid in 1-molarer Lösung, aufgefüllt auf 200 ml mit 5%iger Fruktoselösung). Die Infusion erstreckte sich über eine Stunde. Zur Analyse des Serum-

kaliumspiegels wurde vor der Infusion, 30 Minuten und 60 Minuten nach Infusionsbeginn Venenblut entnommen. In den einzelnen Sekretportionen wurden die Elektrolyte H, Na, Ca, K und Cl bestimmt.

Der Kontrollversuch umfaßte die oben beschriebene Reihe mit 11 Probanden, die eine intravenöse Infusion von 200 ml 5%iger Fruktoselösung unter im übrigen gleichen Bedingungen erhielten.

Histamin-stimulierte Sekretion und Kalium-Infusion

Die gastrale Sekretion wurde in dieser Reihe, die 12 Probanden umfaßt, durch Infusion von Histamin (0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg und Stunde) über insgesamt zwei Stunden stimuliert. Das Magensekret wurde nach Ausheberung des Nüchternmageninhaltes während und eine halbe Stunde (basale Sekretion) vor der Infusion kontinuierlich abgesaugt (in 15-Minuten-Portionen). Während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion lief eine Infusion mit 15 mval Kalium (aufgefüllt auf 50 ml mit 5%iger Fruktoselösung). Vor und nach Kalium-Infusion wurde Venenblut zur Bestimmung des Serumkaliumspiegels entnommen. In allen Sekretportionen wurden die Elektrolyte H, Na, K, Ca und Cl bestimmt.

Die Kontrollreihe (15 Probanden) mit ausschließlicher Infusion von Histamin (0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg und Stunde) über zwei Stunden - unter sonst identischen Bedingungen - wurde bereits oben aufgeführt (siehe Seite 9).

Die insgesamt gewonnenen Ergebnisse basieren auf Magensekretionsanalysen bei 157 Probanden. Bei jedem einzelnen Versuch wurden 8 bis 10 Sekretportionen analysiert und jede Elektrolytbestimmung zweimal durchgeführt. Daraus resultiert eine Zahl von insgesamt mehr als 13 000 Einzelanalysen.

Ergebnisse

Basale Magensekretion und intravenöse Kalium-Infusion

Die in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 17) aufgezeichneten Ergebnisse lassen eine eindeutige Aussage zu. Die gastrale Sekretion wurde durch intravenöse Zufuhr von 15 mval Kalium (innerhalb von 60 Minuten) stimuliert. Statistisch signifikant - mit dem Zeichen-Rangsummentest nach Wilcoxon (210) - war der Konzentrationsanstieg der Elektrolyte H, Cl und K sowie der Abfall der Ca-Konzentration; ebenso konnte die Zunahme des Sekretionsvolumens, von Q H, Q Cl und Q Na statistisch gesichert werden. Nicht signifikant war die Veränderung von Q Ca und der Na-Konzentration. Überwiegend zeichnete sich die Änderung von Elektrolytsekretion bereits während der ersten halben Stunde nach Beginn der Kalium-Infusion ab.

	I	II	1	2	3	4	5	6
Volumen ml	+18,3 - 3,8	+17,9 - 3,3	+20,3 - 3,3	*+22,8 - 4,5	**+24,0 - 4,2	***+27,2 - 6,1	***+25,6 - 5,3	**+29,3 - 8,8
pH	+ 2,81 - 0,9	+ 2,51 - 0,77	+ 2,53 - 0,81	*+ 2,19 - 0,69	***+ 1,94 - 0,48	***+ 1,91 - 0,42	***+ 1,97 - 0,49	+ 2,18 - 0,65
H^+ mval/l	+34,1 -12,7	+33,7 -12,2	+35,0 -11,5	*+37,1 -11,1	**+40,3 -10,8	***+42,4 -12,5	***+43,5 -13,1	**+43,3 -15,1
H^+ mval	+ 0,61 - 0,25	+ 0,66 - 0,31	+ 0,78 - 0,28	+ 0,86 - 0,29	***+ 0,99 - 0,33	***+ 1,19 - 0,49	***+ 1,21 - 0,54	**+ 1,57 - 0,98
Cl^- mval/l	+92,8 -14,0	+94,0 - 8,9	+97,4 - 8,8	**100,3 + 8,1	**101,4 + 9,5	* 100,6 + 8,6	**103,2 + 9,2	+99,8 - 8,8
Cl^- mval	+ 1,6 - 0,36	+ 1,64 - 0,33	+ 1,96 - 0,39	*+ 2,21 - 0,47	***+ 2,27 - 0,31	***+ 2,69 - 0,78	***+ 2,53 - 0,63	**+ 2,61 - 0,67
K^+ mval/l	+16,4 - 2,2	+15,5 - 2,4	+16,7 - 2,2	*+17,6 - 2,0	***+17,8 - 1,8	***+17,6 - 1,9	***+18,2 - 2,0	**+18,0 - 2,2
K^+ mval	+ 0,3 - 0,07	+ 0,28 - 0,07	+ 0,34 - 0,08	+ 0,4 - 0,1	* 0,42 - 0,09	* 0,46 - 0,09	***+ 0,46 - 0,11	***+ 0,52 - 0,18
Ca^{++} mval/l	+ 1,71 - 0,46	+ 1,71 - 0,46	+ 1,6 - 0,44	+ 1,66 - 0,52	**+ 1,49 - 0,38	***+ 1,37 - 0,38	***+ 1,4 - 0,37	*+ 1,4 - 0,33
Ca^{++} mval	+31,9 - 7,7	+30,6 - 7,3	+27,7 - 7,3	+34,2 -12,4	+30,6 - 6,9	+32,7 -10,1	+32,9 - 9,9	+37,0 -13,6
Na^+ mval/l	+48,9 - 7,9	+50,0 - 9,4	+53,8 - 7,6	+52,6 - 7,6	+49,6 - 7,2	+48,7 - 7,5	+45,3 - 7,4	+44,7 - 8,6
Na^+ mval	+ 0,88 - 0,2	+ 0,91 - 0,23	+ 1,08 - 0,23	**+ 1,19 - 0,3	**+ 1,19 - 0,28	***+ 1,32 - 0,41	+ 1,08 - 0,23	*+ 1,22 - 0,3

Tab. 17: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Kalium-Infusion (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, Sekretion nach Beginn der Kalium-Infusion 1 bis 6).

Damit konnte erstmalig eine stimulierende Wirkung von parenteral zugeführtem Kalium auf die Magensekretion beim Menschen gesichert werden. Bei relativ höherer Kalium-Injektionsrate (1 mval Kalium/kg Körpergewicht innerhalb von 10 Minuten) im Tierexperiment (beim Hund) konnte Hirschowitz keinen Effekt auf die gastrale Sekretion beobachten (92).

Histamin-stimulierte Sekretion und intravenöse Kalium-Infusion

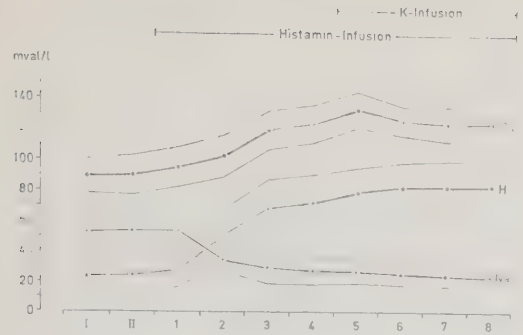
Die unten stehende Tabelle (Tabelle 18) enthält die Ergebnisse der Magensekretionsanalyse bei kontinuierlicher Stimulation durch Histamin (0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg Körpergewicht und Stunde) und zusätzlicher Kalium-Infusion (15 mval K in 60 Minuten) während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion. In der entsprechenden Kontrollversuchsserie wurde lediglich die gleiche Histamindosis per Infusion verabfolgt. Die Fragestellung lautete hier: Ruft die zusätzliche Kaliumzufuhr eine weitere Steigerung der durch Histamin angeregten gastralen Sekretion hervor. Da es sich auch hier um zwei Untersuchungsreihen mit verschiedenen Kollektiven handelt, wurde statistisch geprüft, ob die einzelnen Parameter (Volumen und Elektrolyte) während der zweiten Stunde der Histamin-Infusion ein unterschiedliches Verhalten (prozentuales Verhältnis) zu den entsprechenden Werten der vierten 15-Minuten-Portion erkennen liessen. Die Mittelwerte der prozentualen Verhältnisse der verschiedenen Parameter (der beiden Untersuchungsreihen) wurdenmit dem t-Test verglichen (siehe nachfolgende Tabelle 19). Ein signifikant unterschiedliches Verhalten konnte weder für das Sekretvolumen noch für die verschiedenen Elektrolyte während der zweiten Stunde der Infusion ermittelt werden. Die zusätzliche Kaliumzufuhr zeigte also keinen nachweisbaren Effekt auf die durch Histamin submaximal stimulierte Magensekretion.

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8
Volumen ml	± 17,4 ± 3,7	± 17,8 ± 3,1	± 23,3 ± 6,7	± 32,0 ± 11,0	± 47,5 ± 11,6	± 47,9 ± 10,3	± 43,3 ± 13,8	± 50,6 ± 12,5	± 43,6 ± 13,6	± 49,2 ± 12,9
pH	± 2,87 ± 0,94	± 3,06 ± 1,04	± 2,68 ± 1,0	± 1,95 ± 0,49	± 1,51 ± 0,3	± 1,35 ± 0,18	± 1,28 ± 0,14	± 1,24 ± 0,16	± 1,28 ± 0,22	± 1,19 ± 0,15
H^+ mval/l	± 23,3 ± 10,1	± 24,2 ± 11,8	± 27,5 ± 11,7	± 50,0 ± 17,6	± 66,3 ± 19,6	± 72,2 ± 18,5	± 79,0 ± 16,1	± 82,8 ± 16,4	± 83,0 ± 17,1	± 83,6 ± 17,1
H^+ mval	± 0,49 ± 0,23	± 0,44 ± 0,31	± 0,66 ± 0,36	± 2,0 ± 1,07	± 3,55 ± 1,3	± 3,81 ± 1,43	± 3,4 ± 1,56	± 4,8 ± 1,42	± 4,28 ± 1,63	± 4,52 ± 1,8
Cl^- mval/l	± 89,1 ± 11,0	± 91,3 ± 12,9	± 95,0 ± 13,0	± 102,8 ± 13,8	± 120,0 ± 12,9	± 124 ± 12,6	± 133,8 ± 11,8	± 126,4 ± 9,7	± 124,9 ± 11,4	± 125 ± 11,7
Cl^- mval	± 1,51 ± 0,3	± 1,58 ± 0,36	± 2,21 ± 0,7	± 3,42 ± 1,31	± 5,55 ± 1,54	± 5,67 ± 1,78	± 5,48 ± 2,22	± 6,44 ± 1,74	± 6,05 ± 0,72	± 5,83 ± 2,13
K^+ mval/l	± 16,6 ± 1,8	± 16,3 ± 1,8	± 17,3 ± 1,9	± 18,9 ± 2,3	± 20,5 ± 1,8	± 20,1 ± 1,6	± 19,8 ± 1,7	± 19,6 ± 1,8	± 19,5 ± 1,7	± 19,9 ± 1,5
K^+ mval	± 0,29 ± 0,07	± 0,3 ± 0,06	± 0,41 ± 0,14	± 0,66 ± 0,26	± 0,97 ± 0,24	± 0,98 ± 0,23	± 0,86 ± 0,29	± 1,01 ± 0,28	± 0,86 ± 0,28	± 0,98 ± 0,28
Ca^{++} mval/l	± 1,7 ± 0,24	± 1,66 ± 0,3	± 1,65 ± 0,29	± 1,15 ± 0,37	± 0,95 ± 0,38	± 0,93 ± 0,31	± 0,86 ± 0,25	± 0,77 ± 0,25	± 0,81 ± 0,31	± 0,82 ± 0,27
Ca^{++} µval	± 30,0 ± 9,0	± 29,9 ± 7,3	± 43,3 ± 14,2	± 36,8 ± 13,6	± 40,3 ± 20,9	± 40,6 ± 14,5	± 32,3 ± 12,6	± 38,5 ± 13,6	± 29,4 ± 10,7	± 32,0 ± 11,0
Na^+ mval/l	± 52,7 ± 9,6	± 53,5 ± 10,0	± 53,5 ± 10,8	± 54,7 ± 7,2	± 29,3 ± 10,9	± 27,6 ± 9,2	± 26,8 ± 7,5	± 25,4 ± 7,5	± 24,7 ± 7,1	± 23,2 ± 6,4
Na^+ mval	± 0,87 ± 0,23	± 0,92 ± 0,21	± 1,23 ± 0,39	± 0,98 ± 0,25	± 1,18 ± 0,32	± 1,13 ± 0,24	± 0,94 ± 0,24	± 1,11 ± 0,31	± 0,92 ± 0,36	± 0,97 ± 0,28

Tab. 18: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Kalium (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

	Histamin	Histamin-K	t-Test
Vol.	99,47 ±11,05	97,43 ±11,24	NS
QH	116,6 ±15,5	139,2 ±25,69	NS
[H]	115,4 ±10,56	126,5 ±13,17	NS
QCl	103,2 ±12,63	105,2 ±13,92	NS
[Cl]	102,1 ± 2,38	104,3 ± 4,33	NS
QK	104,1 ±13,98	96,93 ±12,50	NS
[K]	96,95 ± 1,83	99,2 ± 4,12	NS
QCa	108,8 ±34,36	83,95 ± 8,88	NS
[Ca]	112,7 ±32,42	93,10 ± 8,56	NS
QNa	85,13 ±13,07	93,77 ±14,61	NS
[Na]	86,55 ± 7,98	102,4 ±14,88	NS

Tabelle 19 (siehe Text)



[illegible] Konzentration der [illegible] Cl, [illegible], und Na in den einzelnen Magensaftportionen (15-Minuten-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Kalium (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion

Abb. 9: K-Konzentration in den einzelnen [illegible]-Portion) bei intravenöser Infusion von Histamin und Kalium sowie bei [illegible] (Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, stimulierte Sekretion 1 bis 8).

5	6	7	8
2,10	2,69	2,65	2,52
2,60	-	-	2,19
5,15	4,82	5,06	4,74
2,77	2,98	3,37	3,78
2,78	3,19	3,12	3,34
5,42	5,37	5,10	4,75
3,58	3,86	3,20	1,67
3,85	4,23	3,76	4,01
5,47	5,78	5,53	5,02
2,39	2,15	1,88	2,21
5,77	6,20	6,42	6,66
2,95	2,99	2,85	2,60
6,85	7,29	6,62	6,84
4,81	4,35	4,91	5,46
4,61	5,11	5,20	5,50

5	6	7	8
6,43	6,85	6,91	7,86
5,23	5,36	5,24	4,5
5,58	5,76	5,81	6,44
1,42	1,94	2,42	3,07
2,32	2,74	3,10	3,0
5,83	5,93	5,66	5,78
6,54	6,67	6,65	6,51
3,81	3,60	4,41	4,90
1,59	1,64	1,53	2,05
5,16	5,74	5,81	6,04
6,10	6,36	7,33	6,74
5,95	5,52	6,18	6,33
2,57	1,58	1,27	1,13
5,69	6,36	6,27	6,95

Tab. 20 und 21: Quotienten Q H/Q K bei intravenöser Infusion von Histamin und Kalium (Mittelwert aller Quotienten 4,22±0,41, linke Tabelle) und bei ausschließlicher Histamin-Infusion (Mittelwerte aller Quotienten 4,79±0,52, rechte Tabelle).

Während der Infusion von 15 mval Kalium stieg der Serumkaliumspiegel nur leicht an, eine Hyperkaliämie trat nicht auf (Serumkaliumspiegel vor der Infusion 4,82±0,26, Anstieg bis auf 5,17±0,22).

Nach der Zweikomponenten-Theorie und den Ergebnissen von Sekretionsstudien bei Mensch und Tier wird Kalium nicht nur von der Belegzelle sezerniert, es findet sich auch im übrigen Sekret des Magenschleimhautepithels (im Nicht-Parietalzellsekret). Bei erhöhtem Zustrom von Kalium in den extrazellulären Raum (bei parenteraler Kaliumzufuhr) dürfte daher eine in Relation zu Q H größere Kaliummenge im Magensekret nachzuweisen sein. Der Quotient Q H/Q K mußte demzufolge bei Stimulation der Magensekretion und

zusätzlicher Kalium-Infusion - im Vergleich zur Kontrolluntersuchungsreihe mit ausschließlicher Histamin-Infusion kleiner sein. Der Vergleich der Quotienten Q H/Q K der beiden Untersuchungsreihen (mit dem t-Test) ergab eine eben signifikante Differenz ($P < 0,05$), der Quotient Q H/Q K war also während der Histaminstimulation und zusätzlicher Kalium-Infusion kleiner. Die Mittelwerte aller Quotienten Q H/Q K betrugen $4,22 \pm 0,41$ für die vier 15-Minuten-Portionen während der gleichzeitigen Infusion von Histamin und Kalium und $4,79 \pm 0,52$ für die vier 15-Minuten-Portionen der zweiten Stunde bei ausschließlicher Histamin-Infusion. Die relative Steigerung der Kalium-Sekretion bei parenteraler Kaliumzufuhr beweist zwar nicht die Gültigkeit der Zweikomponenten-Theorie, sie lässt sich aber - wie auch die Beobachtung der relativen Zunahme der Calciumsekretion bei intravenöser Calciumzufuhr - zwanglos mit der Zweikomponenten-Hypothese erklären und kann daher als Indiz für die Gültigkeit der von Hollander aufgestellten Theorie der Magensekretion gelten.

C. Diskussion und klinische Bedeutung der Ergebnisse

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß intravenöse Calcium-Infusion mit konsekutiver Hypercalcämie (Serumcalciumspiegel über 6 mval/l = 12 mg%) die basale und die durch submaximale Dosis an Histamin hervorgerufene gastrale Sekretion steigert. Bei Stimulation der Magensekretion durch ein gastrinanaloges Pentapeptid bewirkte die induzierte akute Hypercalcämie lediglich eine Steigerung der Volumensekretion. Die Ergebnisse über den Einfluß der Hypercalcämie auf die basale Sekretion beim Menschen stimmen überein mit denen von Donegan und Spiro (45), Fillastre und Mitarb. (53), Murphy und Mitarb. (155), Barreras und Donaldson (8) und eigenen früheren Untersuchungen (165, 166). Die bereits 1927 von Sereghy und Gyurkovich (186), im selben Jahr von Petrovich (173) sowie Chang und Sloan (27) und später von Thiele (197) beobachtete sekretionssteigernde Wirkung parenteraler Zufuhr von Calcium wurde so in den letzten Jahren mehrfach bestätigt. Die stimulierende Wirkung der Hypercalcämie konnte sowohl für die Säure- und Elektrolytsekretion als auch für die Sekretion proteolytischer Enzyme (Pepsin) nachgewiesen werden (8, 45). Murphy und Mitarb. wie auch Barreras und Donaldson fanden eine signifikante Korrelation der durch Hypercalcämie und durch maximale Dosis von Betazolhydrochlorid abgeschiedenen Säuremenge (Korrelationskoeffizient $r = 0{,}843$, $P < 0{,}001$). Die Calcium-stimulierte Säuresekretion betrug durchschnittlich etwa 30 % des maximalen Säureausstoßes im maximalen Betazol-Test, scheint daher in Beziehung zu stehen zur Belegzellmasse oder zur absoluten Zahl sekretorischer Einheiten (der Belegzellen). Da eine Milliarde Belegzellen bei maximaler Histamin-Stimulation in 60 Minuten etwa 23 mval HCl sezernieren (188), so müßte die durch

akute Hypercalcämie hervorzurufende Säuresekretion etwa 7 bis 8 mval HCl pro eine Milliarde Belegzellen in 60 Minuten betragen.

Die Wirkung parenteraler Verabreichung von Magnesium, das sich dem Calcium gegenüber bei vielen Funktionsabläufen antagonistisch verhält, wurde unseres Wissens erstmalig durch uns 1963 (165) beim Menschen untersucht. Wir konnten seinerzeit zeigen, daß die Magensekretion bei Anstieg des Magnesiumspiegels auf über 2,5 mval/l im Serum nicht stimuliert wird, sondern daß die HCl-Sekretion im Magensaft abfällt. Die jetzt durchgeführten quantitativen Sekretionsanalysen bei akuter Hypermagnesiämie bestätigten diese früheren Ergebnisse. Die statistisch signifikanten Veränderungen der Volumen- und Elektrolytsekretion - der basalen und der durch Histamin submaximal stimulierten Magensekretion - waren eindeutig im Sinne einer Hemmung der gastralen Sekretion bei induzierter Hypermagnesiämie zu interpretieren. Barreras und Donaldson beobachteten, - bei ihren unlängst publizierten Untersuchungen - einen hemmenden Effekt akuter Hypermagnesiämie auf die durch Calcium-Infusion stimulierte Magensekretion beim Menschen, konnten also den Antagonismus von Calcium und Magnesium auf die Magensekretion bei kombinierter Verabreichung beider Elektrolyte sichern. Bei ausschließlicher Mg-Infusion wurde die basale Sekretion - wie bei unseren Untersuchungen - nicht stimuliert, die Säuresekretion fiel dagegen von 6,1±4,0 mval/Stunde auf 4,0±3,1 mval/Stunde ab. Da beide Elektrolyte - Calcium und Magnesium - sowohl die Freisetzung von Acetylcholin als auch den Erregungsvorgang der Zelle (an der Zellmembran) beeinflussen, kann der hier nachgewiesene Antagonismus bezüglich der Wirkung auf die Magensekretion nicht als Hinweis auf Art und Weise der Beeinflussung des Sekretionsvorganges dienen. Diese Frage soll weiter unten noch erörtert werden.

Nicht nur die basale, auch die durch submaximale Histamindosis (0,012 mg Histamindihydrochlorid/kg und Stunde) stimulierte gastrale Sekretion wird durch akute Hypercalcämie gesteigert. Dieser Effekt konnte hier zum ersten Mal beim Menschen nachgewiesen werden. Eine statistisch signifikante Veränderung der durch ein gastrinanaloges Pentapeptid angeregten Magensekretion bei induzierter Hypercalcämie konnte nur für das Sekretvolumen (Volumenzunahme) beobachtet werden. Die tierexperimentell nachgewiesene Hemmung der durch Gastrin oder gastrinanaloge Oligopeptide stimulierten gastralen Sekretion (137, 148) ließ sich - unter den hier gewählten Untersuchungsbedingungen - beim Menschen also nicht nachweisen. Auch die durch endogene ungezügelte Gastrininkretion (Hypergastrinismus) hervorgerufene Sekretion des Magenepithels lässt sich, wie wir in einem gesicherten Fall von Zollinger-Ellison Syndrom zeigen konnten, nicht durch induzierte Hypercalcämie hemmen. Die basale Magensekretion wurde in diesem Fall durch entsprechende intravenöse Zufuhr von Calcium gesteigert und durch akute Hypermagnesiämie gehemmt (siehe Abbildungen 10 und 11).

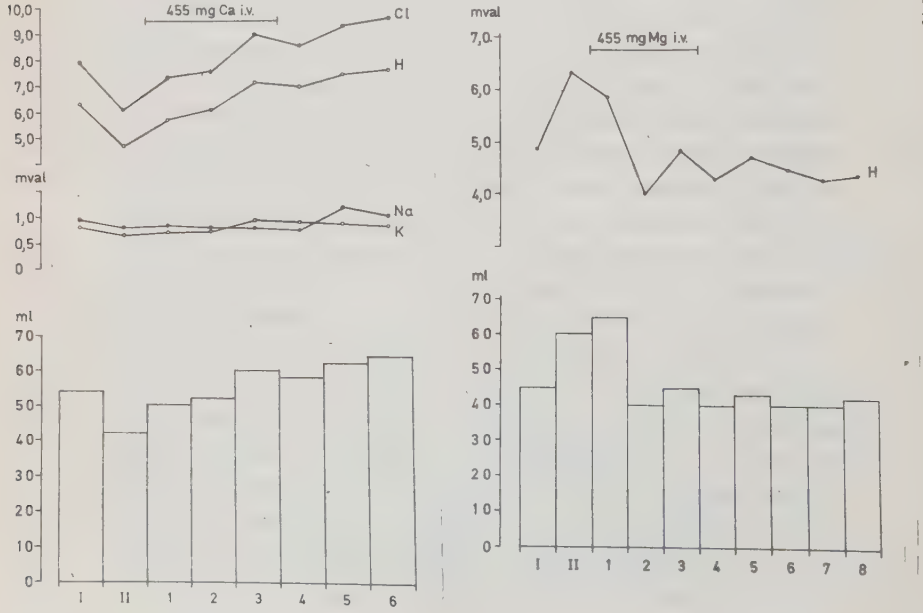


Abb. 10 und 11: Magensekretion unter dem Einfluß akuter Hypercalcämie und akuter Hypermagnesiämie bei einem Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom.

So wie isoliertes Drüsengewebe zu sezernieren aufhört, wenn Calcium oder auch Kalium und Magnesium in der Nährlösung fehlen (39, 63, 73), wurde auch bei Mensch und Tier ein hemmender Effekt auf die Magensekretion bei Absinken des Serumcalciums unter 7,5 bis 7,0 mg% beobachtet und zwar nach Parathyreoidektomie aber auch bei Hypocalcämie anderer Genese (5, 45, 72, 191). Wird in solchen Fällen der Seumcalciumspiegel im Serum normalisiert, steigt auch die gastrale Sekretion wieder an (45). Neure Untersuchungen haben ergeben, daß bei intravenöser Glukagon-Infusion der Calciumspiegel im Serum abfällt (171). Dieser Effekt könnte die inhibitorische Wirkung des Glukagons auf die Magensekretion erklären (110, 176). Eine gesteigerte Glukagon-Inkretion mit konsekutiver Hypocalcämie wird zur Zeit als Faktor bei der Entstehung einer Hyperplasie oder von Adenomen der Nebenschilddrüsen diskutiert (170).

Gibt es einerseits einen kritischen Minimalwert des Serumcalciums, unterhalb dessen die Magensekretion sistiert, so liegen andererseits Hinweise dafür vor, daß bei Überschreiten einer oberen Grenze, die etwa bei 18 mg% (= 9 mval/l) liegen soll, die Magenschleimhaut durch Kalkablagerung auch funktionell geschädigt wird, also eine gastrale Hyposekretion resultiert. (145, 189, 204). Solch hohe Serumcalciumspiegel werden bei Menschen nur im Rahmen eines sogenannten akuten Hyperparathyreoidismus oder eines akuten Hypercalcämie-Syndroms anderer Genese gefunden (201), also bei akuten Krisen des Calciumstoffwechsels, die unbehandelt zum Tode führen.

Nur Fikry und Dorry (58) haben im Gegensatz zu den bisher zitierten Autoren eine Hemmung der basalen sowie der durch Histamin und Insulin stimulierten gastralen Sekretion beim Menschen durch intravenöse Injektion von Calcium (20 ml einer 20%igen Ca-Glukonatlösung) beschrieben. Abgesehen davon, daß eine statistische Analyse dieser Untersuchungsergebnisse

unterblieb, vermißt man in der Publikation Angaben über die Höhe des erzielten Serumcalciumspiegels. Im Tierexperiment (bei Hund, Ratte und Schwein) wird - wie Grant (71), Mahfouz und Koskowski (137) und in jüngster Zeit Lick und Mitarb. (136, 137) wie auch Mignon und Mitarb. (148) übereinstimmend berichteten - durch intravenöse Calcium-Injektion oder -Infusion eine Hemmung der basalen und durch Gastrin, gastrinanaloge Oligopeptide, Insulin, 2-Desoxy-d-Glukose und vagale Reizung stimulierten Sekretion hervorgerufen (auch in denervierten Heidenhain-Magentaschen). Hervorzuheben ist, daß eine Beeinflussung der Histamin-stimulierten Sekretion durch akute Hypercalcämie (beim Hund) nur von Grant (71) festgestellt wurde. Insgesamt lassen diese tierexperimentellen Ergebnisse im Hinblick auf die beim Menschen von einer Reihe von Autoren festgestellten Zusammenhänge zwischen dem Serumcalciumspiegel und der Magensekretion eine spezies-spezifische Wirkung der akuten Hypercalcämie annehmen (148).

Die bisher diskutierten Untersuchungsergebnisse über die Relation zwischen Ca-Konzentration im Serum und der Elektrolyt- und Enzymsekretion des Magens wurden bei akuten Veränderungen des Serumcalciumspiegels ermittelt. Der Effekt chronischer Hypercalcämie kann damit nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden und muß nicht unbedingt derselbe sein. Einleitend wurde schon vermerkt, daß nicht nur die Funktion des Magenepithels, sondern auch die Masse des Funktionsepithels, die ja einem dauernden Umbau unterworfen ist, unter dem regulativen Einfluß nervaler und humoraler Stimuli steht. So ließ sich tierexperimentell ein Schwund der Belegzellen in der Magenschleimhaut nach Hypophysektomie und Vagotomie nachweisen, während langdauernde Verabreichung von Histamin und Gastrin - ebenfalls im Tierexperiment - eine Belegzellhyperplasie zur Folge haben (Literatur in 169). Eine chronische Hypercalcämie lässt sich beim Tier durch chronische Vitamin-D-Intoxikation hervorrufen.

Lewinter und Spiro (134) konnten auf diese Weise (beim Hund) eine Hyperplasie der Hauptzellen und Neely und Goldman (159) eine diffuse Hyperplasie auch der Belegzellen in der Magenschleimhaut mit korrespondierender Hyperchlorhydrie erzeugen.

Wenn Hypercalcämie beim primären Hyperparathyreoidismus als Dauerstimulus der gastralen Sekretion und damit als ulkus-begünstigender Faktor eine Rolle spielt, so müßte sich dieser Effekt vor allem an einer gesteigerten basalen Säuresekretion ablesen lassen. Eine basale Hyperchlorhydrie wurde auch wiederholt bei Patienten mit primärer Überfunktion der Nebenschilddrüsen nachgewiesen, fand sich aber keineswegs als konstantes Symptom (9, 35, 45, 116, 172, 175, 209). Kritisch ist allerdings zu bemerken, daß die Voraussetzung für eine Beurteilung der basalen Sekretion - nämlich eine quantitative Sekretionsanalyse - nicht in allen Fällen beachtet wurde und daß auch beim Zollinger-Ellison-Syndrom (endogene Dauerstimulation durch Hypergastrinismus) keineswegs immer eine basale Hyperchlorhydrie (174) gefunden wird und auch nicht nachgewiesen werden kann, wenn gleichzeitig eine chronische atrophische Gastritis mit Belegzellschwund vorliegt. Vergleichende quantitative Analysen der basalen Sekretion vor und nach operativer Therapie des primären Hyperparathyreoidismus mit konsekutiver Normalisierung des Serumcalciumspiegels können die Frage nach dem Effekt chronischer Hypercalcämie auf die Magensekretion beim Menschen am ehesten beantworten. Entsprechende Untersuchungsergebnisse wurden vor allem von Panish (172), Barreras und Donaldson (9) wie auch von Kerr und Smith (116) vorgelegt. Bei je einem Fall von primärem Hyperparathyreoidismus konnten die erstgenannten Autoren nach Entfernung eines Adenoms der Nebenschilddrüsen einen deutlichen Abfall der basalen Sekretion nachweisen und zwar von 5,1 mval auf 1,3 mval HCl/Stunde bzw. von 19,6±0,7 auf 2,6±1,7 mval

HCl/Stunde. Während Panish eine konkomittierende Änderung des maximalen Sekretionsvermögens nicht beobachtete, wiesen Barreras und Donaldson bei regelmässiger Kontrolle im Laufe eines Jahres nach Adenomektomie einen Abfall der maximalen HCl-Sekretionskapazität von 57,6 mval auf 24,5 mval/Stunde nach. Wie oben schon erwähnt wurde, ist die gastrale HCl-Sekretion bei maximaler Stimulation eine Funktion der Belegzellmasse (Literatur in 188). Die Untersuchungsergebnisse von Barreras und Donaldson lassen daher auf eine Reduktion der Belegzellmasse nach Normalisierung des Serumcalciumspiegels (durch Parathyreoidektomie) und damit - entsprechend den tierexperimentellen Ergebnissen von Neely und Goldman (159) - auf einen hyperplasiogenen Effekt chronischer Hypercalcämie auf die Belegzellen der Magenschleimhaut schliessen.

Weitere klinische Untersuchungen, die wir ebenfalls Panish sowie Barreras und Donaldson verdanken, haben Hinweise dafür ergeben, daß chronische Hypercalcämie beim Menschen als Dauerreiz der gastralen Sekretion fungiert. Bulger (22) und später Albright und Mitarb. (2) haben gezeigt, daß es gelingt, durch orale oder intravenöse Zufuhr von anorganischem Phosphat den Calciumspiegel im Serum bei primärem Hyperparathyreoidismus zu senken. Auch bei chronischer Hypercalcämie anderer Genese - so z.B. bei Hyperthyreose, multiplem Myelom, Karzinom mit und ohne Knochenmetastasen - ließ sich dieser Effekt oral oder intravenös verabreichten anorganischen Phosphats nachweisen (69,118). Während dreistündiger Infusion anorganischen Phosphats (Mischung von $Na_2 HPO_4$ und KH_2PO_4, pH 7,4) fiel die Calciumkonzentration im Serum - wie Panish berichtet - von 13,3 auf 12,2 mg% und konkomittierend die gastrale Säuresekretion von 3,9 mval/Stunde auf 0,5 mval/Stunde ab und zwar bei einem Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Nach Adenomektomie war ein ähnlicher Rückgang der basalen Säuresekretion zu verzeichnen und zwar von 5,1 auf 1,3 mval HCl/Stunde bei Abfall des Serumcalciumspiegels im

Serum von 13,8 auf 10,6 mg%. Ebenso bedeutsam sind die Beobachtungen von Barreras und Donaldson (9) über die Beeinflußbarkeit der basalen Sekretion durch Calcium-Infusion bei einem Patienten mit Zustand nach Parathyreoidektomie. Bei wiederholter Calcium-Infusion (mit Anstieg des Serumcalciumspiegels von 9,1±0,7 mg% auf 11,9±0,2 mg%) war stets eine Zunahme der basalen Sekretion nachzuweisen und zwar von 2,1±1,6 mval HCl/Stunde auf 20,9±1,7 mval HCl/Stunde. Die basale Sekretion erreichte somit während der induzierten Hypercalcämie Werte, wie sie vor der operativen Therapie - also im Stadium der Hypercalcämie - bestanden hatten (nämlich 20,1 und 19,1 mval HCl/Stunde basal).

Lassen diese bisher diskutierten Untersuchungsergebnisse und klinischen Beobachtungen beim Menschen keinen Zweifel an der Abhängigkeit der gastralen Sekretion von der Calciumkonzentration im Serum und im extrazellulären Raum und insbesondere über den stimulierenden Effekt akuter und chronischer Hypercalcämie, so bleibt - im Hinblick auf die überzufällige Häufung peptischer Geschwüre bei primärem Hyperparathyreoidismus - die Frage nach der Wirkung des Parathormons auf die Funktion des Drüsenepithels in der Magenschleimhaut. Die überwiegende Zahl der Autoren, die diese Frage tierexperimentell untersuchten, wiesen keinen oder einen hemmenden Einfluß von parenteral zugeführtem Parathormon oder Parathyreoidea-Extrakt nach (Literatur in 209). Nur Rogers (180), Babkin und Mitarb. (5) wie auch Schiffrin (191) wollen einen positiven Effekt auf die Volumen- und Säuresekretion (beim Hund) gesehen haben. Donegan und Spiro (45) berichteten über eine leichte Steigerung der Volumen-, Säure- und Pepsinsekretion nach Parathormon-Injektion bei Menschen. Laura und Janni (126) haben dagegen eine Hemmung der Sekretion in Fällen mit basaler Hyperchlorhydrie beobachtet. Henguy und Masters (146) schreiben dem Parathormon - auf Grund

ihrer tierexperimentellen Ergebnisse - eine ulkusverhütende Wirkung zu. Sie fanden bei gleichzeitiger Verabreichung von Cortison und Parathyreoidea-Extrakt eine deutlich geringere Rate an Steroidulzera als bei ausschließlicher Verabreichung von Cortison. Diese "Mukosa-Schutzwirkung" des Nebenschilddrüsenextraktes führen Mengay und Masters auf den von ihnen nachgewiesenen vermehrten Schleimgehalt der Mukosa zurück.

Zahlreiche Ergebnisse physiologischer und pharmakologischer Forschung - insbesondere in den letzten 2 Jahrzehnten - haben Hinweise für die entscheidende Bedeutung der Calcium-Ionen bei der inter- und intrazellulären Erregungsausbreitung ergeben. So konnte gezeigt werden, daß die Freisetzung des Überträgerstoffes Acetylcholin in praeganglionären autonomen und postganglionären parasympathischen Nervenfasern, in isolierten Ganglien und im Bereich neuromuskulärer Endplatten durch Calcium gefördert und durch Magnesium gehemmt wird (16, 19, 25, 26, 50, 55, 57, 81, 100, 113, 117, 203). Bei der Erregung anderer Zellen scheinen Calcium-Ionen eine entscheidende Rolle zu spielen, wie sowohl für muskuläres Gewebe als auch für endokrine und exokrine Drüsen gezeigt werden konnte (47, 48, 61, 101, 192, 198). Es darf angenommen werden, daß die intrazelluläre Erregungsausbreitung - also die Kopplung zwischen der Membranerregung und der spezifischen Zellfunktion - durch Calcium-Ionen vermittelt wird (61, 122). Man stellt sich vor, daß nach Depolarisation der Zellmembran durch Acetylcholin, elektrische Reizung oder Anstieg der extrazellulären Kalium-Konzentration Calcium-Ionen in die Zelle einströmen und direkt auf die intrazellulären Funktionsstrukturen (Membranerregung, kontraktiles Protein u.a.) einwirken (61, 117). Acetylcholin dessen Freisetzung durch Calcium-Ionen gefördert wird, erhöht demnach lediglich die Zellmembranpermeabilität für Calcium. Magnesium-Ionen wirken antagonistisch und hemmen - über eine Verschiebung der Magnesium-Calcium-Relation - die Freisetzung von

Acetylcholin (55, 67) und den Einstrom von Calcium in die Zellen (87, 206, 207). So konnten Douglas und Poisner (48, 49) z.B. an perfundierten Speicheldrüsen der Katze nachweisen, daß Acetylcholin nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Calcium-Ionen in der Nährflüssigkeit die Drüsen zur Sekretion anregt. Dabei war die Intensität der Wasser- und Elektrolytsekretion von der extrazellulären Calciumkonzentration abhängig. Ähnliches ließ sich bei isoliertem Nebennieren- und Pankreasgewebe und für die Freisetzung von Vasopressin und Oxytocin aus Neurophysin in den neurosekretorischen Nervenendigungen beobachten (47, 48, 198). Das wirksame Prinzip der Transformation der Erregung in die spezifische Zellfunktion könnte demzufolge in dem transmembranen Einstrom von Calcium in die Zelle zu suchen sein. Es gibt übrigens auch Hinweise dafür, daß Calcium-Ionen nicht nur die durch Nervenreiz induzierte Acetylcholin-Liberation fördern, sondern auch das "spontane" Platzen präsynaptischer ACh-haltiger Vesikel begünstigen (Ruhefreisetzung von Acetylcholin) und damit die Frequenz der Miniaturendplattenpotentiale erhöhen (113). "Considerable evidence now support that calcium ions are essential to the mechanism whereby acetylcholine stimulates a gland cell. From this one would predict a stimulant action of calcium on gastric secretion were it not that inhibitory mechanisms can also be promoted by raising the calcium concentration, as was shown by Clegg" (Douglas und Rubin, 50). Ein hemmender Einfluß wäre z.B. über eine Aktivierung der Cholinesterase durch Calcium-Ionen denkbar (157). Extreme Hypercalcämie hat eine Ablagerung von Calciumsalzen auch in der Magenschleimhaut zur Folge. Nach Cameron (22) finden sich diese Kalksalzpräzipiate vorwiegend interglandulär in der Region der säurebildenden Belegzellen, als fakultative Folgen könnten Zelläsion und Sekretionsminderung auftreten (58, 140). Eine Herabsetzung der gastralen Sekretion

durch Kalksalzablagerung dürfte aber bei primärem Hyperparathyreoidismus kaum eine Rolle spielen, da nachweisbare gastrale Kalkdepots selten sind.

Wurden bezüglich der Beeinflussung der gastralen Säuresekretion durch akute Hypercalcämie bei Mensch und Tier zum Teil gegensätzliche Reaktionen beobachtet, so ergaben die Untersuchungen der tubulären Elektrolytsekretion bei parenteraler Parathormon- und Calciumzufuhr gleichartige Befunde: Bei Mensch und Tier (Hund) ruft Calcium-Infusion eine Zunahme der tubulären H- und NH_4- wie auch der Na-, K- und Mg-Sekretion hervor, während Parathormon den entgegengesetzten Effekt hat (85, 161, 179, 190, 205).

Parenterale Zufuhr von Kalium - 15 mval Kalium innerhalb von 60 Minuten intravenös - stimuliert, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, die basale Säure- und Elektrolytsekretion der Magenschleimhaut beim Menschen. Die verabreichte Kaliumdosis hatte, was ausdrücklich betont sei, keine Hyperkaliämie zur Folge. Die durch submaximale Histamindosis (0,006 mg Histamindihydrochlorid/kg und Stunde) stimulierte gastrale Sekretion wurde dagegen durch dieselbe intravenös zugeführte Kaliumdosis nicht erkennbar beeinflusst. Damit wurde unseres Wissens zum ersten Mal nachgewiesen, daß die Magensekretion bei parenteraler Zufuhr von Kalium beim Menschen ansteigt. Vergleichbare Untersuchungen wurden unseres Wissens bisher nicht durchgeführt. Hirschowitz hat 1966 berichtet (92), daß die intravenöse Injektion von 1 mval Kalium/kg innerhalb von 10 Minuten bei Hunden ohne erkennbaren Einfluß auf die basale Sekretion blieb. Derselbe Autor wies aber tierexperimentell einen Effekt parenteral verabreichten Kaliums auf die durch Insulin stimulierte Sekretion nach. Die wesentliche Wirkung des Insulins auf die Elektrolyt- und Enzymsekretion erfolgt

über die hypoglykämische Stimulation des Vagus. Außerdem greift Insulin wahrscheinlich auch direkt an der Magenschleimhaut an und bewirkt hier eine vorübergehende Hemmung der Elektrolytsekretion (91). Diese Phase deckt sich zeitlich mit dem nach Insulin-Injektion zu beobachtenten Abfall des Serumkaliums und der Kaliumkonzentration im Magensekret. Augenscheinlich hemmt aber nicht diese passagere hypokaliämische Reaktion die Sekretion der Elektrolyte; denn die Stimulation der gastralen Sekretion durch 2-Desoxy-d-Glukose ruft auch einen messbaren Abfall des Serumkaliums hervor aber ohne eine konkomittierende Hemmung der Elektrolytsekretion (93). In aufeinanderfolgenden Untersuchungen gelang Hirschowitz der Nachweis (beim Hund), daß der hemmende Effekt des Insulins auf die gastrale Sekretion durch gleichzeitige parenterale Zufuhr von Kalium - wie auch von Rubidium, dem biologisch äquivalenten Substituenten des Kaliums - gemindert oder verhindert werden kann (95). Gleichzeitige Verabreichung von Calcium, Magnesium, Natrium, Glukose und Glukagon beeinflußt die Hemmphase des Insulins auf die Magenschleimhaut nicht (93). Hirschowitz schloß aus diesen Untersuchungen, daß Insulin auf das intrazelluläre Kalium und dessen Verteilung innerhalb der Zelle einwirkt:"These data agree with our previous suggestion that the inhibitory action of insulin may be explained by redistribution of K within the gastric secretory cells, resulting in deprivation of an essential site. No good evidence is available at present to indicate the location or the nature of K binding to this site or the fate of this K when diverted by insulin" (93).

Delrue (42) konnte schon 1930 aufgrund von Sekretionsstudien an isolierter Magenschleimhaut vom Frosch nachweisen, daß das Fehlen von Kalium in der Badeflüssigkeit zu einer Sekretionsminderung führt, die durch Zugabe von Kalium behoben wird. Diese Ergebnisse wurden in der Folgezeit durch zahlreiche Autoren bestätigt (35, 41, 72). Erhöhung der Kaliumkonzentration in der Badeflüssigkeit

also auf der nutritiven Seite der Magenschleimhaut, führt zu einer Steigerung der Kalium-Sekretion der Mukosa (75, 160). Dementsprechend ließ sich bei chronischen Kaliummangel (auch bei Ratten) ein Rückgang der Säuresekretion (24) und eine geringere Säureabscheidung auf Histamin (bei Hunden) nachweisen (154). Delluro und Ficari haben 1947 nach (153), daß bei wiederholter Injektion von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) die gastrale Säuresekretion gehemmt wird. Sie führten den inhibitorischen Effekt auf die durch DOCA hervorgerufene Hypokaliämie zurück. Delluro und Miterb. (154) konnten diese Hypothese später bestätigen, als es ihnen gelang, durch Ausgleich des Kaliummangels den hemmenden Einfluß von DOCA auf die Magensekretion zu [illegible].

Die sekretionssteigernde Wirkung parenteraler Kaliumzufuhr mag durch den tierexperimentellen Nachweis des fördernden Einflusses von Kalium auf die Freisetzung von Acetylcholin - z.B. in Speicheldrüsen, Nebenniere und im Ganglion cervicale superior (56) - ihre Erklärung finden, wie ja überhaupt die Symptome der Hyperkaliämie beim Menschen ähnlich sind wie nach Vagusreizung oder Verabreichung von Acetylcholin (Kuschinsky und Lüllmann, 122).

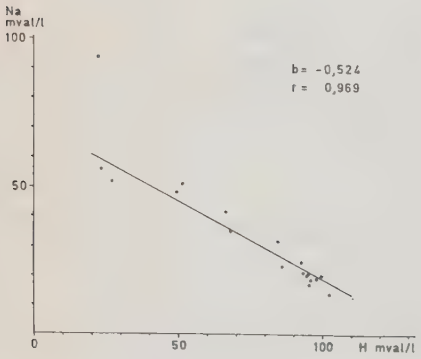
Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß der hemmende Einfluß der Mineralocorticoide auf die Magensekretion Veranlassung gab, diese Hormone therapeutisch beim Ulcus pepticum einzusetzen (153). Bojanowicz (17) glaubt zudem Hinweise dafür gefunden zu haben, daß in der Pathogenese des Ulcus duodeni et ventriculi eine Dichormonose der Nebennierenrinde mit relativem Mangel an Mineralocorticoiden eine Rolle spielt.

Die tierexperimentell beobachtete hypokaliämische Inhibition der gastralen Sekretion fand in ihrer möglichen Bedeutung für die Klinik bisher nur wenig Beachtung. Scobie und Summerskill (184) haben die Bedeutung dieser Beziehungen

zwischen Hypokaliämie und gastraler Hyposekretion bei Patienten mit Leberzirrhose diskutiert. Profuse Diarrhoe beim Zollinger-Ellison-Syndrom, dessen Kardinalsymptom eine ungezügelte pankreatische Inkretion von Gastrin oder analogen Substanzen mit konsekutiver basaler Hyperchlorhydrie ist, könnte durch enteralen Kaliumverlust und konsekutive hyperkaliämische Inhibition der gastralen Sekretion gleichsam zu einer Selbstheilung des Ulkusleidens im Rahmen dieses Syndroms (66) oder zu einer Maskierung des Syndroms führen. Eine ulkusbegünstigende Wirkung hyperkaliämischer Krankheitsbilder oder Syndrome wurde bisher unseres Wissens nicht diskutiert. Zweifellos dürften aber die hier ermittelten Untersuchungsergebnisse und die übrigen beim Tier und in vitro gewonnenen Befunde Anlaß genug sein, dieser fakultativen Beziehung zwischen Kaliumstoffwechsel und der gastralen Sekretion mehr Beachtung zu schenken.

Die Ergebnisse der Elektrolytanalysen im Magensaft, die in den verschiedenen Untersuchungsreihen gewonnen wurden, stimmen insgesamt - und zwar in Bezug auf das Verhalten der Konzentration und der quantitativen Sekretion der einzelnen Elektrolyte unter basalen Bedingungen und nach Stimulation - überein mit den in jüngster Zeit von Nordgren (160) sowie Makhlouf und Mitarb. (141, 142, 143) publizierten Resultaten von gastralen Sekretionsanalysen beim Menschen. Lieferten die überaus sorgfältigen Untersuchungen von Makhlouf wichtige Hinweise für die Gültigkeit der Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion von Hollander (97, 98), so zeigten sie auch ein Charakteristikum der gastralen Elektrolytsekretion auf, nämlich eine lineare Relation zwischen den verschiedenen Elektrolyten im Magensaft und zwar unabhängig vom Sekretionsreiz ("linear relationship, independent of stimulant or mode of stimulation, is shown to exist under all conditions of secretion between the concentrations of the various ions",142). Die Analyse der Regression von Na-, und H-Konzentration im Magensekret ergab eine lineare Abhängigkeit mit einem

hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0{,}996$, $P < 0{,}001$) und zwar sowohl bei Stimulation der Magensekretion mit Histamin als auch mit Gastrin (143). Diesen hohen Grad der linearen Regression der H- und Na-Konzentration konnten wir für die durch Histamin oder ein gastrinanaloges Pentapeptid angeregten gastralen Sekretion bestätigen ($r = 0{,}969$, $P < 0{,}001$; siehe Abbildung 12). Ähnlich hoch war der Korrelationskoeffizient im Magensaft bei Histamin- und Pentapeptid-Infusion und zusätzlich induzierter Hypercalcämie ($r = 0{,}958$, $P < 0{,}001$; siehe Abbildung 13). Die statistische Analyse bestätigte die Hypothese, daß diese beiden Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleichen Korrelationskoeffizienten stammen, daß mit anderen Worten durch akute Hypercalcämie die streng lineare Relation zwischen H- und Na-Konzentration im Magensekret nicht beeinflusst wird.



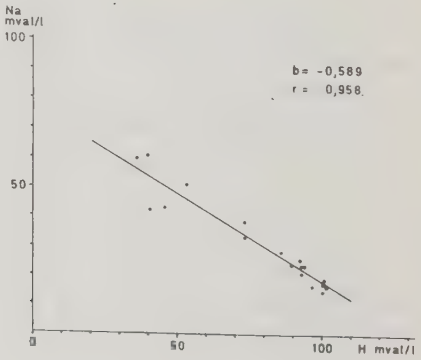


Abb. 12 und 13: Lineare Abhängigkeit der Mittelwerte der H- und Na-Konzentration im Magensaft bei Stimulation mit Histamin und einem gastrinanalogen Pentapeptid (links) und bei Stimulation mit Histamin und einem gastrinanalogen Pentapeptid und zusätzlicher Calcium-Infusion (rechts).

Zwei weitere wichtige Fakten ergaben sich aus den vorliegenden Sekretionsanalysen. Bei intravenöser Calcium- und Kaliumzufuhr - während der Stimulation der Magensekretion durch intravenöse Histamin-Infusion - konnte eine Zunahme der Calcium- bzw. Kaliumsekretion in Relation zur Wasserstoffsekretion nachgewiesen werden. Die Quotienten Q H/Q Ca und Q H/Q K waren bei Histaminstimulation und zusätzlicher Zufuhr von Calcium bzw. Kalium statistisch signifkant kleiner als bei ausschließlicher Histaminstimulation. Die Zweikomponenten-Theorie der gastralen Sekretion von Hollander besagt, daß das Magensekret aus zwei Anteilen besteht, der eine wird von den Parietalzellen gebildet, der andere entspricht in seiner Zusammensetzung in etwa der interstitiellen Flüssigkeit und wird als Nicht-Parietalzell-Sekret bezeichnet. Die hier nachgewiesene relative Zunahme der Calcium-und Kaliumsekretion bei parenteraler Zufuhr dieser Elektrolyte darf daher als Hinweis für die Gültigkeit der Theorie von Hollander gewertet werden.

Zusammenfassung

Die gastrale Elektrolytsekretion wird vorwiegend über den Vagus und durch hormonale Substanzen (Gewebs- und Drüsenhormone) geregelt. Zweifellos beeinflussen aber auch andere Faktoren, so z.B. die Durchblutung der Magenschleimhaut, deren sekretorische Leistung. Zahlreiche tierexperimentelle Befunde und klinische Beobachtungen lassen annehmen, daß auch Beziehungen zwischen der absoluten und relativen Konzentration der Serumelektrolyte und der gastralen Elektrolytsekretion bestehen. Die hier aufgeführten Untersuchungen richteten sich auf die Beeinflussung der Elektrolytsekretion der Magenschleimhaut durch parenterale Zufuhr derjenigen Elektrolyte, denen im wesentlichen eine pharmakologische Bedeutung zukommt, nämlich Calcium, Magnesium und Kalium. Aus klinischer Sicht schien insbesondere die Beziehung zwischen Serumcalciumspiegel und Magensekretion interessant, da die Hypercalcämie als pathogenetischer Faktor des peptischen Geschwürs beim primären Hyperparathyreoidismus diskutiert wird. Magnesium verhält sich bei vielen Funktionsabläufen als Antagonist des Calciums. Es galt daher zu prüfen, ob die Magensekretion durch diese beiden Elektrolyte unterschiedlich beeinflusst wird. Schließlich liegen tierexperimentelle Ergebnisse vor, die auf eine Beeinflussbarkeit der mit Insulin stimulierten Magensekretion durch parenterale Kaliumzufuhr schliessen lassen.

In den verschiedenen Untersuchungsreihen wurde der Einfluß akuter Hypercalcämie (Serumcalcium über 6 mval/l), akuter Hypermagnesiämie (Serummagnesium über 3 mval/l) und parenteraler Kaliumzufuhr (15 mval Kalium in 60 Minuten) auf die basale und stimulierte Elektrolytsekretion des Magens untersucht. Im Magensekret wurden folgende Elektrolyte

bestimmt: H, Cl, K, Na, Ca und Mg. Quantitative Sekretionsanalysen wurden bei 157 nüchternen Probanden durchgeführt. Insgesamt liegen Ergebnisse von mehr als 13 000 Einzelanalysen vor. Die nachfolgenden Aussagen basieren auf der eingehenden statistischen Analyse aller gewonnenen Ergebnisse, es handelt sich also nur um statistisch signifikante Effekte oder Befunde ($P < 0,05$).

1. Akute Hypercalcämie stimuliert die basale Elektrolytsekretion der Magenschleimhaut beim Menschen. Damit konnten die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt werden. Auch die durch Histamin submaximal stimulierte Magensekretion steigt unter dem Einfluß akuter Hypercalcämie an. Dieser Effekt wurde hier zum ersten Mal nachgewiesen. Ein statistisch signifikanter Einfluß akuter Hypercalcämie auf die durch ein gastrinanaloges Pentapeptid stimulierte Elektrolytsekretion war nicht zu beobachten. Die tierexperimentell nachgewiesene Hemmung der gastralen Elektrolytsekretion durch akute Hypercalcämie muß als eine spezies-spezifische Wirkung gedeutet werden.

2. Die basale und mit Histamin submaximal stimulierte gastrale Elektrolytsekretion fällt unter dem Einfluß akuter Hypermagnesiämie ab. Diese Beziehung zwischen dem Serummagnesiumspiegel und der Magensekretion konnten hier erstmalig gesichert werden. Dieser Effekt akuter Hypermagnesiämie stellt eine gewisse Bestätigung der jüngst von Barreras und Donaldson publizierten Ergebnisse dar, daß die durch Calcium stimulierte Sekretion bei gleichzeitiger Infusion von Magnesium gehemmt wird. Magnesium erwies sich somit - auch in Bezug auf die Magensekretion - als Antagonist des Calciums.

3. Parenterale Zufuhr von 15 mval Kalium steigert die basale Elektrolytsekretion des Magens, während die mit

Histamin stimulierte Sekretion nicht nachweisbar beeinflusst wurde. Dieser stimulierende Effekt parenteraler Kaliumzufuhr auf die gastrale Elektrolytsekretion beim Menschen wurde bisher nicht von anderen Autoren nachgewiesen. Hirschowitz konnte im Tierexperiment bei Injektion relativ größerer Kalium-Mengen keinen Effekt auf die Magensekretion feststellen.

4. Nach der Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion (Hollander) setzt sich das Magensekret aus 2 Anteilen zusammen, dem sauren Sekret der Belegzellen, das H, Cl und K enthält, und dem alkalischen Sekret der übrigen Magenschleimhaut, das in seiner Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit gleicht. Wenn diese Theorie zutrifft, so müßte bei parenteraler Zufuhr der Elektrolyte Calcium und Kalium die gastrale Sekretion dieser Elektrolyte in Relation zur Wasserstoff-Sekretion zunehmen, die Quotienten Q H/Q Ca und Q H/Q K (Q = Quantum) müßten kleiner sein oder werden. Diese Erwartung traf zu. Die Quotienten Q H/Q Ca und Q H/Q K waren bei gleichzeitiger Infusion von Histamin und Calcium bzw. Kalium statistisch signifikant kleiner ($P < 0{,}025$ für Q H/Q Ca und $P < 0{,}05$ für Q H/Q K). Dieser relative Anstieg der Calcium- und Kalium-Sekretion bei parenteraler Zufuhr dieser Elektrolyte muß als Hinweis auf die Gültigkeit der Zweikomponenten-Theorie der Magensekretion gewertet werden.

5. Makhlouf und Mitarb. haben unlängst gezeigt, daß - unabhängig von der Art der Stimulation - stets eine streng lineare, umgekehrt proportionale Abhängigkeit zwischen der H- und Na-Konzentration im Magensekret besteht (Korrelationskoeffizient $r = 0{,}996$, $P < 0{,}001$). Diesen hohen Grad der linearen Regression der H- und Na-Konzentration im Magensekret konnten wir bei Stimulation der Magensekretion durch Histamin und ein gastrinanaloges Pentapeptid bestätigen ($r = 0{,}969$,

$P < 0{,}001$). Der Korrelationskoeffizient war bei gleichzeitiger Infusion von Calcium und Histamin oder ein gastrinanaloges Pentageptid gleich hoch ($r = 0{,}958$, $P < 0{,}001$).

Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse wurde eingehend diskutiert. Akute Hypercalcämie stimuliert die gastrale Elektrolytsekretion und damit auch - was klinisch von besonderer Bedeutung ist - die Salzsäuresekretion. Hypercalcämie ist daher als ein ulkusbegünstigender Faktor anzusehen, der insbesondere in der Pathogenese des peptischen Geschwürs beim primären Hyperparathyreoidismus eine Rolle spielt. Dem hemmenden Einfluß akuter Hypermagnesiämie auf die Säure- und Elektrolytsekretion des Magens kommt therapeutisch - wie man zunächst annehmen könnte - keine Bedeutung zu. Die beobachtete sekretionssteigernde Wirkung parenteraler Kaliumzufuhr beim Menschen sollte Veranlassung geben, die Beziehung zwischen der Magensekretion und den verschiedenen Kaliumstoffwechselstörungen mehr Beachtung zu schenken. Der beobachtete stimulierende Effekt parenteraler Kaliumzufuhr - insbesondere auf die Salzsäuresekretion des Magens - lässt sich auch in Einklang bringen mit der von Bojanowicz vertretenen These, daß in der Pathogenese des Ulcus peptic um ein relativer Mangel an Mineralocorticoiden von Bedeutung ist.

Literatur

1. Agna, J.W., R.E. Goldsmith:
Primary hyperparathyroidism associated with peptic ulcer: a report of two cases.
Ann.intern.Med. 48, 163 - 170 (1958)

2. Albright, F., W. Bauer, D. Claflin, J.R. Cockrill:
Studies in parathyroid physiology. III. Effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism.
J.clin.Invest. 11, 411 - 435 (1932)

3. Anderson, J.:
Pluriglandular syndrome: multiple endocrine neoplasia.
Proc.Roy.Soc.Med. 60, 650 - 651 (1967)

4. Babbott, F.L., J.A. Johnston, C.H. Haskins:
Gastric acidity in infantile tetany.
Amer.J.Dis.Child. 26, 486 - 501 (1923)

5. Babkin, B.P., O. Komarov, S.A. Komarov:
The effect of activated ergosterol and parathyroid hormone on gastric secretion in the dog.
Endocrinology 26, 703 - 715 (1940)

6. Baron, J.H.:
Measurement and nomenclature of gastric acid.
Gastroenterology 48, 118 - 121 (1963)

7. Baron, J.H.:
Histamine-infusion test.
Lancet II, 414 (1964)

8. B a r r e r a s , R.F., R.M. Donaldson, jr.:
Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion.
Gastroenterology 52, 67o - 676 (1967)

9. B a r r e r a s , R.F., R.M. Donaldson, jr.:
Role of calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer.
New Engl.J.Med. 276, 1122 - 1124 (1967)

1o. B a u e r , J.M., R.H. Freyberg:
Vitamin D intoxication with metastatic calcification.
J.A.M.A. 13o, 12o8 - 1215 (1946)

11. B e k a e r t , J.:
Influence de la teneur en potassium, calcium et magnésium du liquide céphalo-rachidien sur les mouvements de l'estomac.
Arch.internat.Physiol. 58, 69 - 89 (195o)

12. B e n t l e y , J.R.F., D. Rowan:
Intermittent suction apparatur for aspiration of gastric juice. A control unit for suction with repeated release.
Lancet II, 852 (196o)

13. B e r k o w i t z , J.M., H.D. Janowitz:
Secretion of sodium by the resting, stimulated, and inhibited canine gastric mucosa.
Amer.J.Physiol. 212, 72 - 76 (1967)

14. B e r n a r d i n i , P., F. Ruggieri:
Les ulcéres gastriques d'origine endocrinienne l'hyperparathyroidisme et l'ulcére peptique.
Rev.Int.Hepat. 16, 631 - 64o (1966)

15. B e r n s t e i n , R.E.:
The potassium, sodium, and calcium content of gastric juice. I. Normal values.
J.Lab.clin.Med. 4o, 7o7 - 717 (1952)

16. B l a c k m a n , J.G., B.L. Ginsborg, C. Ray:
On the quantal release of the transmitter at a sympathetic synapse.
J.Physiol. (Lond.) 167, 4o2 - 415 (1963)

17. B o j a n o w i c z , K.:
Untersuchungen über die Rolle der Nebennierenrinde in der Ulkuskrankheit.
2. Weltkongreß für Gastroenterologie, München 1962;
Vol. II, pp. 55o - 554, Karger, Basel-New York 1963

18. B r a u n , H.:
Untersuchungen zum Kalziumstoffwechsel und zur Kalziumtherapie.
Med.Mschr. 4, 118 - 12o (195o)

19. B r e c h t , K.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Hsg. D. Keidel; Thieme, Stuttgart 1967

2o. B r i s c o e , A.M., Ch. Ragan:
Effect of magnesium on calcium metabolism in man.
Amer.J.clin.Nutr. 19, 296 - 3o6 (1966)

21. B r o w n , Ch.H., G. Crile, jr.:
Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia, and hypercalcemia.
J.A.M.A. 19o, 3o - 34 (1964)

22. B u l g e r , H.A., H.H. Dixon, D.P. Barr, O. Schregardus:
Functional pathology of hyperparathyroidism.
J.clin.Invest. 9, 143 - 19o (193o)

23. C a m e r o n , G.R.:
Pathology of the cell. London-Edinburgh 1952

24. C a r o n e , F.A., R.E. Cooke:
Effect of potassium deficiency on gastric secretion.
Amer.J.Physiol. 172, 684 - 688 (1953)

25. del C a s t i l l o , J., L. Stark:
The effect of calcium ions on the motor end-plate potentials.
J.Physiol. (Lond.) 116, 5o7 - 515 (1952)

26. del C a s t i l l o , J., L. Lngbark:
Biophysical aspects of neuromuscular transmission.
Progr.Biophys. 6, 121 - 17o (1956)

27. C h a n g , H.C., J.H. Sloan:
Influence of experimental hypothyroidism upon gastric secretion.
Amer.J.Physiol. 8o, 732 - 734 (1927)

28. C h a p l i n , H. jr., L.D. Clark, M.W. Ropes:
Vitamin D intoxication.
Amer.J.med.Sci. 221, 369 - 378 (1951)

29. C h a p m a n , N.D., L.M. Nyhus:
Applied gastric physiology, in: Surgery of the Stomach and Duodenum, ed. by H.N. Harkins and L.M. Nyhus; Little, Brown & Co., Boston 1962, pp. 71 - 72

3o. C h a r b o n , G.A., M.H. Hoekstra, D. Schuckink Kool:
The influence of glucagon on the urinary excretion of water, sodium, potassium, calcium, magnesium, chloride, and inorganic phosphate.
Acta Physiol.Pharmacol.Neerl. 12, 48 - 56 (1963)

31. C h r i s t i a n s e n , P.M.:
Measurement of gastric hydrochloric acid after maximal histamine stimulation with special reference to achlorhydria.
Scand.J.Gastroent. 2, 1o5 - 111 (1967)

32. C l e g g , P.C.:
The effect of adrenergic blocking agents on the guinea-pig uterus in vitro, and a study of the histology of the intrinsic myometrial nerves.
J.Physiol. (Lond.) 169, 73 - 9o (1963)

33. C l e l a n d , G.:
A gastric aspiration-tube.
Lancet II, 9o8 - 9o9 (1955)

34. C o f f e y , R.J., J.F. Potter, J.J. Canary:
Diagnosis and surgical control of hyperparathyroidism.
Ann.Surg. 161, 732 - 736 (1965)

35. C o m m e n t :
Factors in the relation of parathyroid and gastric function.
New Engl.J.Med. 276, 1154 - 1155 (1967)

36. C o p e , O., P.J. Culver, Ch.G. Mixter, jr., G.L. Nardi:
Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism.
Ann.Surg. 145, 857 - 863 (1957)

37. C o p e , O.:
The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital.
New Engl.J.Med. 274, 1174 - 1182 (1966)

38. D a v e n p o r t , H.W.:
Sodium space and acid secretion in frog gastric mucosa.
Amer.J.Physiol. 2o4, 213 - 216 (1963)

39. D a v e n p o r t , H.W., V. Jensen:
The secretion of acid by the mouse stomach in vitro.
Gastroenterology 11, 227 - 239 (1948)

4o. D a v i s , T.L., J.R. Rutledge, W.S. Rehm:
Effect of potassium on secretion and potential of frog's gastric mucosa in Cl-free solutions.
Amer.J.Physiol. 2o5, 873 - 877 (1963)

41. D a v i s , T.L., J.R. Rutledge, D.C. Keesee, F.J. Bajandas, W.S. Rehm:
Acid secretion potential, and resistance of frog stomach in K^+-free solutions.
Amer.J.Physiol. 2o9, 146 - 152 (1965)

42. D e l r u e , G.:
Étude de la sécrétion acide de l'estomac. I. Sécrétion acide de la muqueuse isolée de l'estomac de grenouille. Technique. Action de l'histamine et de la pilocarpine.
Arch.intern.Physiol. 33, 196 - 198 (1930)

43. D e m l i n g , L., R. Ottenjann:
Die Durchblutung des menschlichen Magens.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 69, 146 - 149, Bergmann, München 1963

44. D e m l i n g , L., R. Ottenjann, F. Wachsmann:
Method for measurement of blood flow and acidity, in the human stomach.
Amer.J.dig.Dis. 9, 517- 524 (1964)

45. D o n e g a n , W.L., H.M. Spiro:
Parathyroids and gastric secretion.
Gastroenterology 38, 750 - 759 (1960)

46. D o t e v a l l , G., A. Walan:
Gastric secretion of acid after intravenous infusion of histamine in large doses.
Acta med.scand. 181, 439 - 444 (1967)

47. D o u g l a s , W.W., R.P. Rubin:
The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acethylcholine.
J.Physiol. (Lond.) 159, 40 - 57 (1961)

48. D o u g l a s , W.W., A.M. Poisner:
Importance of calcium for acetylcholine-evoked salivary secretion.
Nature (Lond.) 196, 379 - 380 (1962)

49. D o u g l a s , W.W., A.M. Poisner:
The influence of calcium on the secretory response of the submaxillary gland to acetylcholine or to noradrenaline.
J.Physiol. (Lond.) 165, 528 - 541 (1963)

50. D o u g l a s , W.W., R.P. Rubin:
The mechanism of catecholamine release from adrenal medulla and the role of calcium in stimulus-secretion coupling.
J.Physiol. (Lond.) 167, 288 - 310 (1963)

51. D o u g l a s , W.W., R.P. Rubin:
The effects of alkaline earths and other divalent cations on adrenal medullary secretion.
J.Physiol. (Lond.) 175, 231 - 241 (1964)

52. D u r b i n , R.P., D.K. Kasbekar:
Adenosine triphosphate and active transport by the stomach.
Fed.Proc. 24, 1377 - 1381 (1965)

53. E c c l e s , J.C.:
The mechanism of synaptic transmission.
Ergeb.Physiol. 51, 299 - 430 (1961)

54. E v e r s m a n , J.J., R.G. Farmer, Ch.H. Brown:
Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism.
Arch.intern.Med. 119, 605 - 609 (1967)

55. F a t t , P.:
Skeletal neuromuscular transmission, in: Handbook of Physiology: Neurophysiology, Vol. I, pp. 199 - 213; American Physiological Society, Washington, 1959

56. F e n n , W.O.:
The role of potassium in physiological processes.
Physiol.Rev. 20, 377 - 404 (1940)

57. F e x , J.:
Calcium action at an inhibitory synapse.
Nature (Lond.) 213, 1233 - 1234 (1967)

58. F i k r y , M.E., K. Dorry:
The inhibiting action of parenteral calcium on gastric acid secretion in man.
Acta Gastro-Ent.Belg. 27, 172 - 178 (1964)

59. F i l l a s t r e , J.P., I. Blaise, J.J. Bernier, G. Richet:
Effet de l'injection intraveineuse de gluconate de calcium sur la sécrétion gastrique.
Présse méd. 71, 1738 - 1740 (1963)

60. F i s c h e r , J.A.:
Calcium und Parathormon.
Med.Mitt. (Melsungen) 40, 167 - 180 (1966)

61. F l e c k e n s t e i n , A.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Hsg. D. Keidel, Thieme, Stuttgart 1967

62. F l e s h l e r , B., G.J. Gabuzda:
Effect of ammonium chloride and urea infusions on ammonium levels and acidity of gastric juice.
Gut 6, 349 - 356 (1965)

63. F o r t e , J.G., A.H. Nauss:
Effects of calcium removal on bullfrog gastric mucosa.
Amer.J.Physiol. 205, 631 - 637 (1963)

64. F r a m e , B., W.S. Haubrich:
Peptic ulcer and hyperparathyroidism.
Arch.intern.Med. 105, 536 - 541 (1960)

65. G e b h a r d t , K.-H.:
Das Magnesium und seine Bedeutung für die Klinik.
Med.Klin. 58, 127 - 122o (1963)

66. G e l d e r , A. van, H. van Houten, J.R. von Ronnen, R.O. van der Heul:
Diarree en maagzuurproduktie, en het syndroom van Zollinger en Ellison.
Ned.Tijdschr.Geneesk. 111, 15 - 19 (1967)

67. G e r h a r d s , K.-P., M. Böttcher, R.W. Straub:
Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontan aktiven Darm.
Pflügers Arch. 279, 239 - 250 (1964)

68. G o l d s m i t h , R.E., E. Zalme, A.S. Weinstein:
Clinical experience with primary hyperparathyroidism: evaluation of treatment.
Acta endocrin. 52, 221 - 238 (1966)

69. G o l d s m i t h , R.S., S.H. Ingbar:
Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies.
New Engl.J.Med. 274, 1 - 7 (1966)

7o. G o o d m a n , L.S., A. Gilman:
The pharmacological basis of therapeutics, 2nd. Ed., Macmillan & Co., New York 1956

71. G r a n t , R.:
The inhibition of gastric secretion by the intravenous injection of calcium salts.
Amer.J.Physiol. 132, 46o - 466 (1941)

72. G r a y , J.S., J.L. Adkinson:
The effect of inorganic ions on gastric secretion in vitro.
Amer.J.Physiol. 134, 27 - 31 (1941)

73. G r a y , S.J.:
Endocrine influences on the gastrointestinal tract, in: Current Gastroenterology, ed. by G. McHardy, pp. 233 - 249, Harper & Brothers, New York 1963.

74. G r e g o r y , R.A.:
Memorial lecture: the isolation and chemistry of gastrin.
Gastroenterology 51, 953 - 959 (1966)

75. G r o s s m a n , M.I.:
Gastrin-reminiscence and speculation.
Amer.J.dig.Dis. 11, 9o - 96 (1966)

75 a. G r o s s m a n , M.I.:
Some aspects of gastric secretion.
Gastroenterology 52, 882 - 892 (1967)

76. G ü r t n e r , Th., G.W. Kreutzberg, F. Holle:
N.vagus und cholinergisches System am Magen des Menschen.
Münch.med.Wschr. 1o9, 1763 - 1769 (1967)

77. H ä n z e , S.:
Der Magnesiumstoffwechsel, Physiologie und Klinik.
Thieme, Stuttgart 1962

78. H a r r i s , J.B., H. Frank, I.S. Edelman:
Effect of potassium on ion transport and bioelectric potentials of frog gastric mucosa.
Amer.J.Physiol. 195, 499 - 5o4 (1958)

79. H a r r i s , J.B., D. Alonso:
Stimulation of the gastric mucosa by adenosine-3', 5'-monophosphate.
Fed.Proc. 24, 1368 - 1376 (1965)

8o. H a r t e l , W.:
Zur Ätiologie des Ulcus pepticum beim Hyperparathyreoidismus.
Z.Gastroenterologie 4, 65 - 7o (1966)

81. H a r v e y , A.M., C.F. MacIntosh:
Calcium and synaptic transmission in a sympathetic ganglion.
J.Physiol. (Lond.) 97, 4o8 - 416 (194o)

82. H e a d l e y , R.N., C.G. Sawyer:
Protean manifestations of hyperparathyroidism: report of a case with coexistent refractory gastric ulcer and metastatic thyroid adenoma.
North Carol.Med.J. 19, 478 - 483 (1958)

83. H e a t o n , F.W., P. Fourman:
Magnesium deficiency and hypocalcaemia in intestinal malabsorption.
Lancet II, 5o - 52 (1965)

84. H e i n t z , R.:
Nierenfibel für Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1964

85. H e l l m a n , D.E., W.Y.W. au, F.C. Bartter:
Evidence for a direct of parathyroid hormone on urinary acidification.
Amer.J.Physiol. 2o9, 643 - 65o (1965)

86. H e l l s t r ö m , J.:
Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer.
Acta chir.scand. 116, 2o7 -221 (1958/59)

87. H e n d r i x , Z.J., N.W. Alcock, R.M. Archibald:
Competition between calcium, strontium and magnesium for absorption in the isolated rat intestine.
Clin.Chem. 9, 734 - 744 (1963)

88. H i r s c h o w i t z , B.I.:
Gastric osmolar clearance and ionic barter: Two mechanisms of electrolyte secretion by the human stomach.
J.appl.Physiol. 15, 933 - 938 (196o)

89. H i r s c h o w i t z , B.I.:
Electrolytes in human gastric secretion.
Amer.J.dig.Dis. 6, 199 - 228 (1961)

9o. H i r s c h o w i t z , B.I.:
Quantitation of inhibition of gastric electrolyte secretion by insulin in the dog.
Amer.J.dig.Dis. 11, 173 - 182 (1966)

91. H i r s c h o w i t z , B.I.:
Characteristics of inhibition of gastric electrolyte secretion by insulin.
Amer.J.dig.Dis. 11, 183 - 198 (1966)

92. H i r s c h o w i t z , B.I., G. Sachs:
Reversal of insulin inhibition of gastric secretion by intravenous injection of potassium.
Amer.J.dig.Dis. 11, 217 - 23o (1966)

93. H i r s c h o w i t z , B.I., G. Sachs:
Insulin effects on gastric secretion and blood electrolytes modified by injected potassium.
Amer.J.dig.Dis. 12, 7 - 18 (1967)

94. H i r s c h o w i t z , B.I.:
Continuing gastric secretion after insulin hypoglycemia despite glucose injection.
Amer.J.dig.Dis. 12, 19 - 25 (1967)

95. H i r s c h o w i t z , B.I.:
The mechanism of insulin-induced inhibition of acid secretion. (27th Ann.Meet.Brit.Soc.Gastroenterology, London 1966).
Gastroenterology 52, 611 (1967)

96. H o k i n , L.E.:
Effects of calcium omission on acetylcholine stimulated amylase secretion and phospholipid synthesis in pigeon pancreas slices.
Biochim.Biophys.Acta 115, 219 - 221 (1966)

97. H o l l a n d e r , F.:
Factors which reduce gastric acidity.
Amer.J.dig.Dis. 5, 364 - 372 (1938)

98. H o l l a n d e r , F.:
The composition and mechanism of formation of gastric acid secretion.
Science 11o, 57 - 63 (1949)

99. H u n t , J.N.:
Gastric emptying and secretion in man.
Physiol.Rev. 39, 491 - 533 (1959)

1oo. H u t t e r , O.F., K. Kostial:
Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine.
J.Physiol. (Lond.) 124, 234 - 241 (1954)

1o1. I m a i , S., K. Takeda:
Calcium and contraction of heart and smooth muscle.
Nature (Lond.) 213, 1o44 - 1o45 (1967)

1o2. J a c k s o n , C.M.:
The association of peptic ulcer with hereditary hyperparathyroidism.
Gastroenterology 37, 35 - 37 (1959)

1o3. J a m e s , A.H.:
The physiology of gastric juices, p. 25, London 1957

1o4. J a c o b s o n , E.D., R. . Linford, M.I. Grossman:
Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic.
J.clin.Invest. 45, 1 - 13 (1966)

1o5. J a c o b s o n , E.D.:
Recent advances in the gastrointestinal circulation and related areas: comment on a symposium.
Gastroenterology 52, 332 - 337 (1967)

1o6. J a n n i , A., A. Arcoraci:
Gastrokinetic properties of parathyroid (PTE).
Gastrographic studies.
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 42, 1o28 - 1o31 (1966)

1o7. J a n n i , A., F. Curro:
Studies on gastric histomorphology following prolonged treatment with various doses of parathyroid extract.
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 42, 1o31 - 1o34 (1966)

1o8. J e n k i n s o n , D.H.:
The nature of the antagonism between calcium and magnesium ions at the neuromuscular junction.
J.Physiol. (Lond,) 138, 434 - 444 (1957)

1o9. J o h n s t o n , D., D.W. Robinson:
The maximal histalog test of gastric secretion. A comparison with the histamine infusion test in man.
Brit.J.Surg. 54, 2o7 - 21o (1967)

110. J o w , E., D.R. Webster, St.C. Skoryna:
Effects of glucagon and insulin on gastric secretion in rats.
Gastroenterology 38, 732 - 739 (1960)

111. K a b a k a w , B., L.F. Hines, F.W. King:
Hypercalcemia in Hodgkin disease.
New Engl.J.Med. 256, 59 (1952)

112. K a e s s , H.:
Das Verhalten des Kaliums im menschlichen Magensaft nach Histaminreiz.
Gastroenterologia (Basel) 103, 337 - 350 (1965)

113. K a t z , B.:
The transmission of impulses from nerve to muscle, and the subcellular unit of synaptic action.
Proc.Roy.Soc.(Biol.) 155, 455 - 477 (1962)

114. K a y , A.W.:
Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl.
Brit.med.J. II, 77 - 80 (1953)

115. K e e t o n , R.W.:
The secretion of the gastric juice during parathyroid tetany.
Amer.J.Physiol. 33, 25 - 49 (1914)

116. K e r r , G.D., R. Smith:
Hypercalcaemia and gastric hypersecretion in the familial endocrine-adenoma syndrome.
Lancet I, 1074 - 1077 (1967)

117. K l a u s , W., H. Lüllmann:
Calcium als intracelluläre Überträgersubstanz und die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische Wirkungen.
Klin.Wschr. 42, 253 - 259 (1964)

118. K l e e m a n , C.R., S. Tuttle, S.H. Bassett:
Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia.
J.clin.Endocrin. 18, 477 - 491 (1958)

119. K o n t u r e k , S.J., J. Lankosz:
Pentapeptide infusion test.
Scand.J.Gastroent. 2, 112 - 117 (1967)

12o. K r a t z s c h , K., K. Unger:
Zur gastrointestinalen Form des primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch.Gesundheitsw. 2o, 1861 - 1864 (1965)

121. K u h l e n c o r d t , F., C. Lozano-Tonkin:
Die Klinik des Hyperparathyreoidismus.
Internist 5, 197 - 2o6 (1964)

122. K u s c h i n s k y , G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1966

123. K y l e , J., S.D. Clarke, J.T. Ward, A.O. Adesola, R.B. Welbourn:
The relationship of the major endocrine glands to experimental peptic ulceration, in: Pathophysiology of Peptic Ulcer, ed. by St.C. Skoryna, pp. 445 - 456; McGill University Press, Montreal 1963

124. L a f f e r t y , F.W., O.H. Pearson:
Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics in hyperparathyroidism.
J.clin.Endocrin. 23, 891 - 9o2 (1963)

125. L a u c h l i , P.:
Hyperparathyreoidismus und Gastroduodenalulcus.
Schweiz.med.Wschr. 8o, 1332 - 1335 (195o)

126. L a u r à , A., A. Jacini:
Effects of treatment with parathyroid extract (PTE) on human gastric secretion.
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 42, 1o34 - 1o37 (1966)

127. L a w r i e , J.H., G.M.R. Smith, A.L. Forrest:
The histamine-infusion test.
Lancet II, 27o - 273 (1964)

128. L a w s o n , L.J., L.R. Dragstedt:
Vasopressin and gastric secretion.
Arch.Surg. 9o, 273 - 278 (1965)

129. L e a d i n g a r t i c l e :
Magnesium deficiency.
Brit.med.J. II, 195 (1967)

13o. L e b a c q , E., H. Verhaegen, J. Vandenbroucke:
Etude du fonctionnement parathyroidien dans l'ulcère gastro-duodénal.
Gastroenterologia (Basel) 98, 193 - 2o6 (1962)

131. L e h n a r t z , E.:
Chemische Physiologie.
11. Aufl., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

132. L e n n a r d - J o n e s , J.E.:
Measurement of gastric secretion and acidity.
Proc.Roy.Soc.Med., Suppl. to 59, 1 - 5 (1966)

133. L e s s , E.:
Untersuchungen über die Funktion der Parathyreoidea bei der Ulkuskrankheit.
Dtsch.Z.Verdau.Stoffwechselkrh. 25, 13 - 17 (1965)

134. L e w i n t e r , P., H.K. Spiro:
Gastric chief cell hyperplasia induced by hypercalcemia.
Metabolism 9, 847 - 852 (196o)

135. L i c k , R.F., W. Hart, Th. Gürtner:
Ulcus ventriculi bei medikamentösem Pseudohyperparathyreoidismus durch A.T. 1o(R).
Med.Klin. 59, 1267 - 1272 (1964)

136. L i c k , R.F., H. Welsch, W. Hart, W. Brückner, K. Bennewitz:
Hyperkalzämie und Magensekretion.
Z.Gastroenterologie 4, 225 - 234 (1966)

137. L i c k , R.F., R. Endriss, W. Hart, D. Balser:
Einfluß der Hyperkalzämie auf die gleichzeitig stimulierte Sekretion im vagal innervierten Hauptmagen und im vagal denervierten Heidenhain-Pouch.
Med.Klin. 62, 1262 - 1268 (1967)

138. L u b r a n , M.:
Measurement of gastric acidity.
Lancet II, 1o7o - 1o71 (1966)

139. M a c I n t y r e , I., S. Boss, V.A. Troughton:
Parathyroid hormone and magnesium homoeostasis.
Nature (Lond.) 198, 1o58 - 1o6o (1963)

14o. M a h f o u z , M., W. Koskowski:
The effects of parenteral administration of calcium on gastro-intestinal secretions and hydrochloric acid formation.
Arch.int.pharmacodyn. 118, 1 - 11 (1959)

141. M a k h l o u f , G.M., J.P.A. McManus, W.I. Card:
A comparative study of the effects of gastrin, histamine, histalog, and mechothane on the secretory capacity of the human stomach in two normal subjects over 2o month.
Gut 6, 525 - 534 (1965)

142. M a k h l o u f , G.M., J.P.A. McManus, W.I. Card:
A quantitative statement of the two-component hypothesis of gastric secretion.
Gastroenterology 51, 149 - 171 (1966)

143. M a k h l o u f , G.M., J.P.A. McManus, W.I. Card:
Action of the pentapeptide (ICI 5o 123) on gastric secretion in man.
Gastroenterology 51, 455 - 465 (1966)

144. M a u r e r , W., A. Walser, F. Gloor:
Hypophysenadenom, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose.
Schweiz.med.Wschr. 96, 536 - 542 (1966)

145. M e l l g r e n , J.:
Acute fatal hyperparathyroidism.
Acta path.microbiol.Scand. 2o, 693 (1943)

146. M e n g u y , R., Y.F. Masters:
Influence of parathyroid extract on gastric mucosal content of mucus.
Gastroenterology 48, 342 - 349 (1965)

147. M e r t z , D.P.:
Flüssigkeits- und Elektrolytbewegungen durch gastrointestinale Membranen: Salzsäurebildung im Magen und intestinaler Wassertransport.
Klin.Wschr. 45, 57 - 68 (1967)

148. M i g n o n , M., J.-M. Limbosch, J.H. Wyllie, M.J. Rheault, L.M. Nyhus:
Effects of calcium infusion on gastric secretion in Heidenhain pouch dogs.
Scand.J.Gastroent. 1, 124 - 131 (1966)

149. M i l a n e s e , J.C., C. Morel:
Effectos de las variaciones de la calcemia sobre la secrecion gastrica.
Rev.argent.Cir. 8, 157 - 159 (1965)

15o. M o o d y , F.G.:
Gastric blood flow and acid secretion during direct intraarterial histamine administration.
Gastroenterology 52, 216 - 224 (1967)

151. M o o r e , E.W.:
Gastric juice pH measurements.
Gastroenterology 45, 458 - 46o (1963)

152. M o s o n y i , L., E. Ács:
Ulkusaktivität und Nebenschilddrüsenfunktion.
Med. Welt 1965, 311 - 312

153. M u r o , A. de, A. Ficari:
The adrenal glands and the gastrointestinal tract.
Rev. Gastroent. 14, 86o - 868 (1947)

154. M u r o , A. de, P. Rowinski, I. Calaresu, A. Fraghi:
The importance of potassium in the mechanism of gastric hydrochloric acid secretion.
Acta med.scand. 17o, 4o3 - 41o (1961)

155. M u r p h y , D.L., H. Goldstein, J.D. Boyle, S. Ward:
Hypercalcemia and gastric secretion in man.
J.appl.Physiol. 21, 16o7 - 161o (1966)

156. M y t o , P. de :
Action of magnesium and calcium ions on the isolated intestine of the rat.
Rev.belg.Path. 31, 245 - 253 (1965)

157. N a c h m a n s o h n , D.:
Actions of ions on choline esterase.
Nature (Lond.) 145, 513 - 514 (194o)

158. N a s s e t , F.S., D.P.J. Goldsmith:
Effect of thyroid on gastric secretion and metabolism.
Amer.J.Physiol. 2o1, 567 - 57o (1961)

159. N e e l y , J.C., L. Goldman:
Effect of calciferol-induced chronic hypercalcemia on the gastric secretion from a Heidenhain pouch.
Ann.Surg. 155, 4o6 - 411 (1962)

160. N o r d g r e n , B.:
The rate of secretion and electrolyte content of normal gastric juice.
Acta Physiol.scand. 58, Suppl 202, 1 - 83 (1963)

161. N o r d i n , B.E.C.:
Effect of intravenous parathyroid extract on urinary pH, bicarbonate and electrolyte excretion.
Clin.Sci. 19, 311 - 319 (1960)

162. Ö b r i n k , K.J.:
Pathophysiologische Gesichtspunkte zu den funktionellen Erkrankungen von Magen und Duodenum.
Regensburger Jb. 10, 315 - 320 (1962)

163. O s t r o w , J.D., G. Blanshard, S.J. Gray:
Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism.
Amer.J.Med. 29, 769 - 779 (1960)

164. O t t e n j a n n , R.:
Das peptische Geschwür beim primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch.med.Wschr. 88, 564 - 567 (1963)

165. O t t e n j a n n , R., F. Widmaier, L. Demling:
Magensekretion bei akuter Hypercalcämie und Hypermagnesiämie.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 69, 160 - 163, Bergmann, München 1963

166. O t t e n j a n n , R., F. Widmaier, L. Demling:
Hypercalcämie und Magensekretion.
Klin.Wschr. 41, 717 - 719 (1963)

167. O t t e n j a n n , R.:
Die Wirkung der verschiedenen Sekretionsstimulantien in ihrer Bedeutung für die Magenfunktionsdiagnostik.
Ärztl.Lab. 13, 94 - 100 (1967)

168. O t t e n j a n n , R.:
Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion.
Med.Klin. 62, 489 - 492 (1967)

169. O t t e n j a n n , R.:
Die Physiologie der Magensekretion und ihre klinische Bedeutung.
Münch.med.Wschr. 109, 2063 - 2066 (1967)

170. P a l o y a n , E., A.M. Lawrence, F.H. Strauss, D. Paloyan, P.V. Harper, D. Cummings:
Alpha cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated with hyperparathyroidism.
J.A.M.A. 200, 757 - 761 (1967)

171. P a l o y a n , E., D. Paloyan, P.V. Harper:
Glucagon-induced hypocalcemia.
Metabol.clin.exp. 16, 35 - 39 (1967)

172. P a n i s h , J.F.:
Effect of intravenous phosphate on gastric secretion in a patient with hyperparathyroidism.
Gastroenterology 50, 862 (1966)

173. P e t r o v i c h , A.:
Über die Wirkung von Calcium chlorat. auf die Magensekretion beim Menschen.
Münch.med.Wschr. 74, 603 (1927)

174. P o l a c e k , M.A., E.H. Ellison:
Parietal cell mass and gastric acid secretion in the Zollinger-Ellison syndrome.
Surgery 60, 606 - 614 (1966)

175. P y r a h , L.N., A. Hodgkinson, C.K. Anderson:
Primary hyperparathyroidism.
Brit.J.Surg. 53, 245 - 316 (1966)

176. Q u i r a r t e , C., E.R. Woodward, L.R. Dragstedt, F. Gainesville:
Glucagon and inhibition of gastric secretion.
J.A.M.A. 93, 475 - 479 (1966)

177. R a s m u s s e n , H., L.C. Reifenstein, jr.:
The parathyroid glands, in: Textbook of Endocrinology, ed. by R.H. Williams, 3rd Ed., pp. 731 - 879, Saunders, Philadelphia & London 1963

178. R e c a n t , L., W.St. Hartroft:
Primary hyperparathyroidism, pancreatitis, and peptic ulcer.
Amer.J.Med. 23, 953 - 964 (1957)

179. R i c h e t , G., R. Ardaillou, C. Amiel:
L'alcalose métabolique, conséquence rénale méconnue de l'hypercalciuie.
Presse méd. 71, 1119 - 1122 (1963)

180. R o g e r s , J., J.M. Rahe, G.G. Fawcett, G.S. Hackett:
The effects upon the gastric secretion of organ extracts.
Amer.J.Physiol. 39, 345 - 353 (1915/16)

181. R o g e r s , H.M.:
Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands.
J.A.M.A. 130, 22 - 28 (1946)

182. R u d d , G.V.:
Studies on the composition of gastric juice.
Med.J.Austr. 1, 431 und 455 (1934)

183. R o s e n b l i t , E.:
Action of parathyroid hormone on gastric secretion and humoral parameters.
Prensa méd.argent. 52, 2686 - 2691 (1965)

184. S c o b i e , B.A., W.H.J. Summerskill:
Reduced gastric acid output in cirrhosis: Quantitation and relationships.
Gut 5, 422 - 428 (1964)

185. S e m b , L.S., J. Myren, O.P. Foss:
Magnesium, calcium and inorganic phosphorus in gastrin-stimulated gastric secretion of man.
Scand.J.Gastroent. 1, 33 - 39 (1966)

186. S e r e g h y , M., T.v. Gyurkovich:
Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Calciums auf die Sekretion und Motilität des Magens.
Z.ges.exp.Med. 54, 271 - 276 (1927)

187. S h a y , H., D.C.H. Sun:
Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer, in: Gastroenterology, ed. by H.L. Bockus, 2nd Ed., Vol. I, pp. 439 - 44o, Saunders, Philadelphia & London 1963

188. S h a y , H.:
Emotional stress and parietal cell mass.
Amer.J.dig.Dis. 4, 846 - 87o (1959)

189. S p i r o , H.M.:
Hyperparathyroidism, parathyroid "adenomas", and peptic ulcer.
Gastroenterology 39, 544 - 552 (196o)

19o. S o m m e r k a m p , H., H.-D. Horn, M. Classen:
Säure-Basen-Haushalt und tubuläre Acidogenese bei Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus.
Klin.Wschr. 44, 1136 - 1142 (1966)

191. S c h i f f r i n , M.J.:
Relationship between the parathyroid and the gastric glands in the dog.
Amer.J.Physiol. 135, 66o - 669 (1942)

192. S c h i l d b e r g , F.W., A. Fleckenstein, J. Klek:
Die Bedeutung der extracellulären Calciumkonzentration für die Spaltung von energiereichem Phosphat in ruhendem unt tätigem Myokardgewebe.
Pflügers Arch. 283, 137 - 15o (1965)

193. S c h u b e r t , H.:
Mineralstoffwechsel beim Ulcus ventriculi et duodeni.
Ärztl.Wschr. 42, 986 - 989 (1952)

194. S t i l l e , G.:
Zur pharmakologischen Wirkung des Magnesiums.
Arzneimittelforsch. 5, 141 - 146 (1955)

195. T e o r e l l , T.:
Elektrolyte diffusion in relation to the acidity regulation of the gastric juice.
Amer.J.Gastroent. 9, 425 - 443 (1947)

196. T e o r e l l , T.:
Untersuchungen über die Magensaftsekretion.
Skand.Arch.Physiol. 66, 225 - 317 (1933)

197. T h i e l e , W.:
Magenacidität und Kalkstoffwechsel.
Klin.Wschr. 16, 165 - 167 (1937)

198. T h o r n , N.A.:
Role of calcium in the release of vasopressin and oxytocin from posterior pituitary protein.
Acta endocrin. 5o, 357 - 364 (1965)

199. T i d b a l l , C.S.:
Magnesium and calcium as regulators of intestinal permeability.
Amer.J.Physiol. 2o6, 243 - 246 (1964)

2oo. T o m e n i u s , J.:
The incidence of peptic ulcer in Stockholm 1938 - 1952.
Acta med.scand. 152, 391 - 411 (1955)

2o1. U e h l i n g e r , E.:
Hyperkalzämie-Syndrom.
Münch.med.Wschr. 1o6, 692 - 7o1 (1964)

2o2. V e r h a e g e n , H.:
Lésions gastrique dans l'hypercalcémie iatrogène.
Acta Gastro-Ent.Belg. 29, 529 - 534 (1966)

2o3. V i n c e n z i , F.F., T.C. West:
Modification by calcium of the release of autonomic mediators in the isolated sinoatrial node.
J.Pharmacol.exp.Ther. 15o, 349 - 36o (1965)

2o4. W a i f e , S.O.:
Parathyrotoxicosis: The syndrome of acute hyperparathyroidism.
Amer.J.med.Sci. 218, 624 - 635 (1949)

2o5. W a l l a c h , S., A.C. Carter:
Metabolic and renal effects of acute hypercalcemia in dogs.
Amer.J.Physiol. 2oo, 359 - 366 (1961)

2o6. W a l l a c h , S., J.V. Bellavia, D.L. Reizenstein:
Reciprocal inhibition of calcium and magnesium uptake in soft tissues.
Clin.Res. 11, 411 (1963)

2o7. W a l l a c h , S., D.L. Reizenstein, J.V. Bellavia:
The cellular transport of calcium in rat liver.
J.Gen.Physiol. 49, 743 - 762 (1966)

2o8. W a l l a c h , S., J.V. Bellavia, D.L. Reizenstein, P.J. Camponia:
Tissue distribution and transport of electrolytes Mg^{28} and Ca^{47} in hypermagnesemia.
Metabolism 14, 451 - 464 (1967)

2o9. W a r d , J.T., A.O. Adesola, R.B. Welbourn:
The parathyroids, calcium and gastric secretion in man and the dog.
Gut 5, 173 - 183 (1964)

21o. W [illegible] , [illegible]:
Grundriß der biologischen Statistik. 5. Aufl.,
Fischer, Jena 1964

211. W e i s s b e c k e r , L.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Hsg. D. Keidel, Thieme, Stuttgart 1967

212. W o r m s l e y , K.G., M.P. Mahoney, M. Ng:
Effects of a gastrin-like pentapeptide (I.C.I. 5o 123) on stomach and pancreas.
Lancet I, 993 - 996 (1966)

213. W y l l i e , J.H., G. Smith:
Histamine-infusion test.
Lancet II, 823 - 824 (1965)

214. Z o l l i n g e r , R.M.:
Endocrine tumors and peptic ulcer.
Amer.J.Med. 29, 761 - 767 (196o)

Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5